

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,  
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-  
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,  
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth  
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,  
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse  
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

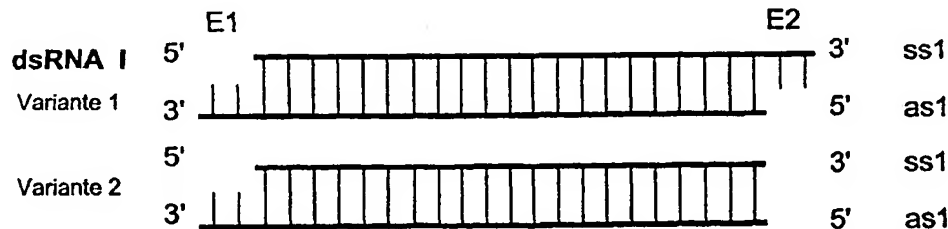
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland  
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.



**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar  
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere  
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und  
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der  
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der  
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher  
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrangs ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei



ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in  
5 diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I  
10 und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Über-  
15 hänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen  
20 Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Se-  
30 quenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird  
35 die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein  
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt  
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-  
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24  
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-  
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-  
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

15

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

20

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

25

30

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

35

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die  
5 dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II  
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

- 15 Fig. 1a, b        schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und
- Fig. 2            schematisch ein Zielgen,
- 20 Fig. 3            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),
- Fig. 4            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),  
25
- Fig. 5            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),  
30
- Fig. 6            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17            gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach  
Inkubation in humanem Serum und
- 5            Fig. 18            GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an  
Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19            GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an  
Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10    Fig. 20            GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an  
Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-  
Mäuse,
- 15            Fig. 21            Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im  
Plasma,
- Fig. 22            Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der  
Niere,
- 20    Fig. 23            Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im  
Herz,
- Fig. 24            Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-  
87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25            Fig. 25a            Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in  
der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die  
Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30    Fig. 25b            Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wo-  
bei die Mittelwerte aus zwei Werten darge-  
stellt sind,
- Fig. 26a            Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in  
35    der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die  
Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b            Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27            vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren  
15 beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1)  
20 liegen.

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen  
25 zweiten Bereich B2 auf.

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.  
35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

#### I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

#### 15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-



tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

#### Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der  
10 Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von  $0,3 \times 10^5$  Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens  
15 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

#### Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden  
25 Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit  
30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-  
35 Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere  
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um  
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

#### Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1  $\mu$ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur  
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der  
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 $\mu$ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $1,0 \times 10^4$  Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

#### Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-

15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter  
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und  
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-  
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22  
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-  
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-  
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-  
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-  
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-  
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren  
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)  
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-  
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-  
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10  
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden  
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-  
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-  
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist  
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-  
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden  
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um  
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-  
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem  
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-  
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden  
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und  
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-  
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang



auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

### III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

### Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben  
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH<sub>2</sub>O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-  
15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis  
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>) und 10 U DNase I (D7291,  
25 Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-  
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei  $12.000\times g$  für 30 min und  $4^{\circ}\text{C}$  pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min,  $12.000\times g$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ ). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30  $\mu\text{l}$  RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethylendiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro l Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und 500  $\mu\text{l}$  10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei  $100^{\circ}\text{C}$  erhitzt, auf Eis abgekühlt 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15  $\mu\text{l}$  auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum**

1. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

**Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum

1. Sinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im  
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als  
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden  
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation  
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-  
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-  
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden  
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich  
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)  
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr  
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-  
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-  
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös

10 in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-



re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

#### Versuchsprotokoll:

5

##### Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

##### Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-  
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-  
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-  
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten  
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h  
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15  
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-  
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-  
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-  
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-  
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-  
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-  
schen 5<sup>30</sup> und 7<sup>00</sup> sowie zwischen 17<sup>30</sup> und 19<sup>00</sup> Uhr) über 5 Tage  
15 hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-  
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg  
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro  
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-  
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten  
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-  
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-  
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit  
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem  
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch  
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

#### Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO<sub>2</sub>-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

#### Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe  
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke  
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2  
15 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde  
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min  
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit  
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und  
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,  
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA  
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke  
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83  $\mu$ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu$ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu$ l 10% SDS, 50  $\mu$ l 10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu$ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3  $\mu$ l Plasma bzw. 25  $\mu$ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschriffe erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).



Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF $\alpha$  (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999); Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

#### 25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $5 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug  
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz  
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für  
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl  
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das  
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM  $\beta$ -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei  $-80^\circ\text{C}$  für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-

5 dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 14.000xg,  $4^\circ\text{C}$  (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand

10 wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200  $\mu\text{l}$  Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800  $\mu\text{l}$  1x Arbeits-

15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

#### SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-

25 685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150  $\mu\text{l}$  10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-

dest., 150  $\mu\text{l}$  Ammoniumpersulfat (10%), 9  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-

30 Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu\text{l}$  1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu\text{l}$  10% SDS, 50  $\mu\text{l}$  10% Ammonium-

persulfat, 5  $\mu\text{l}$  TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

<b>ES-7</b>	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	<b>2-19-2</b>
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
<b>ES-8</b>	SQ170	(A) 5'- AAGUUAAAAUCCCGUCGCUAU -3'	<b>2<sup>5</sup>-19-2<sup>5</sup></b>
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
<b>ES2A/ ES5B</b>	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	<b>0-22-2</b>
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
<b>K2</b>	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	<b>2-22-2</b>
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

<b>K1A/ K2B</b>	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA	-3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei  
 5 der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4  
 10 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang,  
 15 wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5'- UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3'-CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5'- CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3'-UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318



			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-  
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10<sup>5</sup> Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen,  
10 Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei  
15 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium  
20 zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4  
25 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10  $\mu$ g Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'- $\alpha^{32}$ P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)<sub>5</sub>T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so liegt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through  
5 combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410:  
83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene  
silencing. Cell 101, 235-238.

10

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic  
wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quan-  
15 titation of microgram quantities of protein utilizing the  
principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000.  
dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a  
20 tissue culture model for the analysis of RNA interference.  
Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Mae-  
hama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-  
25 stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect  
signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97,  
6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fe-  
30 hrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G &  
Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and  
safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women  
who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.  
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,  
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,  
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-  
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature  
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.  
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-  
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-  
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor  
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-  
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,  
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,  
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):  
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors  
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected  
stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-  
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-  
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline trans-  
10 mission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary  
30 nary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a  
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-  
suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of  
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caeno-*  
10 *rhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-  
15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W  
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth  
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immu-  
noreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pa-  
thology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagno-  
20 stic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-  
545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-  
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epi-  
dermal growth factor related peptides and their receptors in  
human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haema-  
tology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye,  
C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).  
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo  
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and  
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive  
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster  
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS  
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,  
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):  
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-  
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid  
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-  
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-  
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.  
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS  
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-  
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-  
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth  
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-  
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.



Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.  
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage  
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen 25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht 30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen  
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.



47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.

60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.  
25

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die  
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

- 5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

- 10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

- 15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

- 20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

- 25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,  
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder  
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das  
30 Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet  
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder  
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.



105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15

108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20

109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem  
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-  
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle  
20 ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar  
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.

20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.  
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
- 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
- 25 men ist.
160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
- 30 reicht wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,



wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

30

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstanden sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.

180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.  
25

181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die  
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,  
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder  
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 -

15 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25 216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.



218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet  
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder  
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15

228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20

229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei  
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei  
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei  
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei  
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei  
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar  
ist.

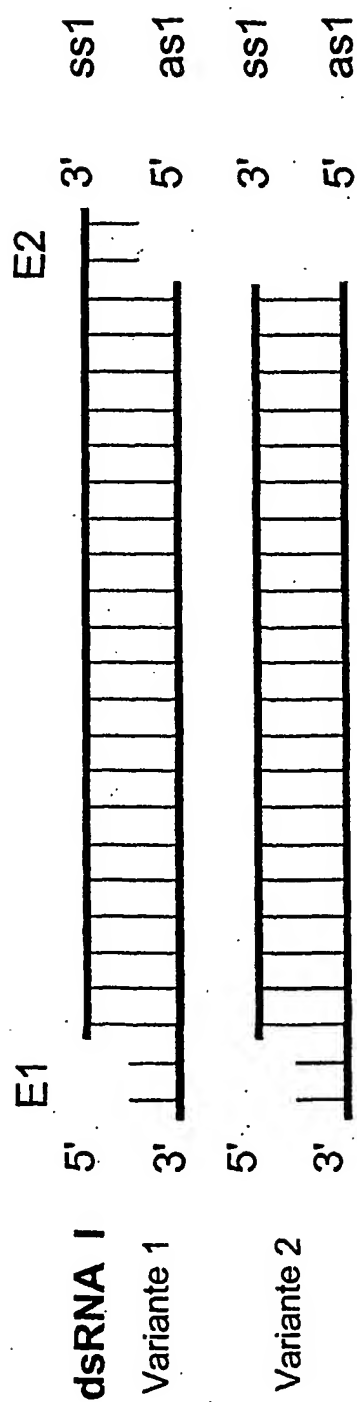


Fig. 1a

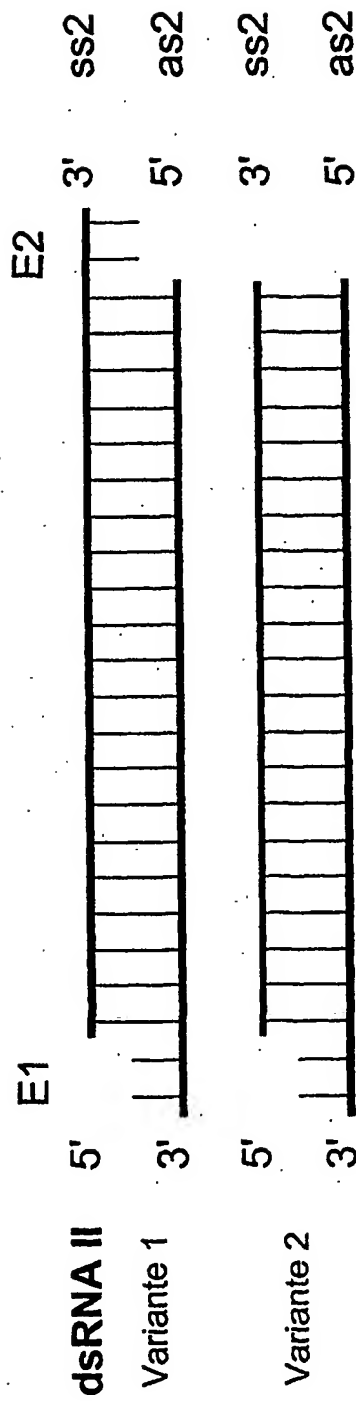


Fig. 1b

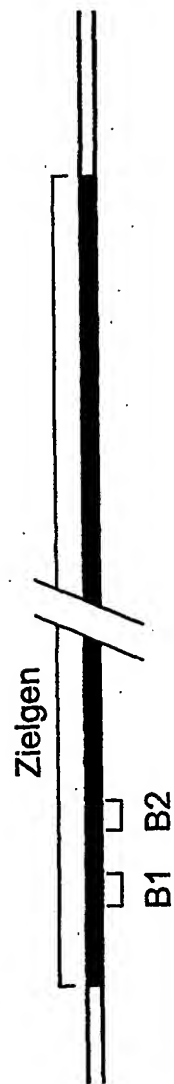


Fig. 2

2/20

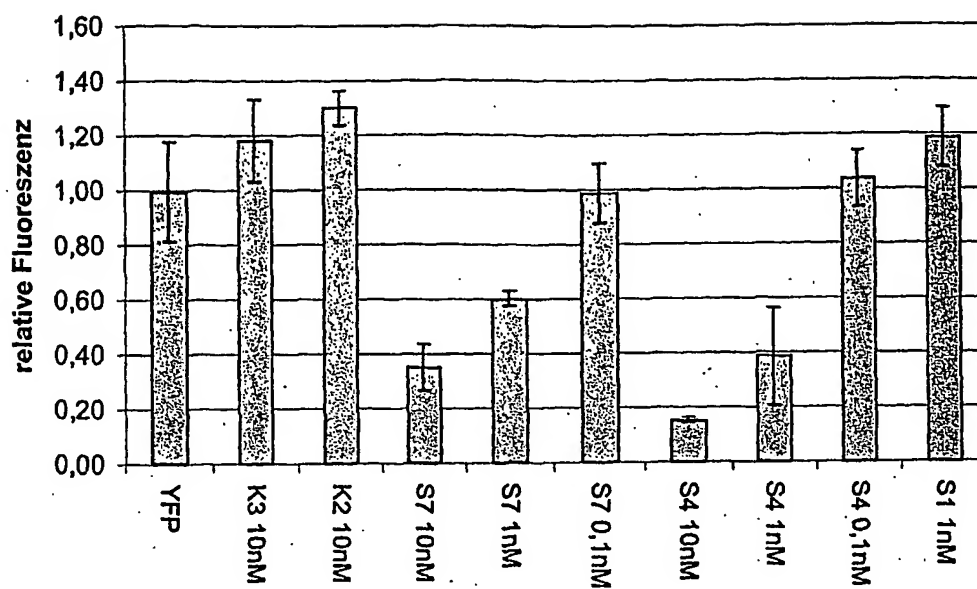


Fig. 3

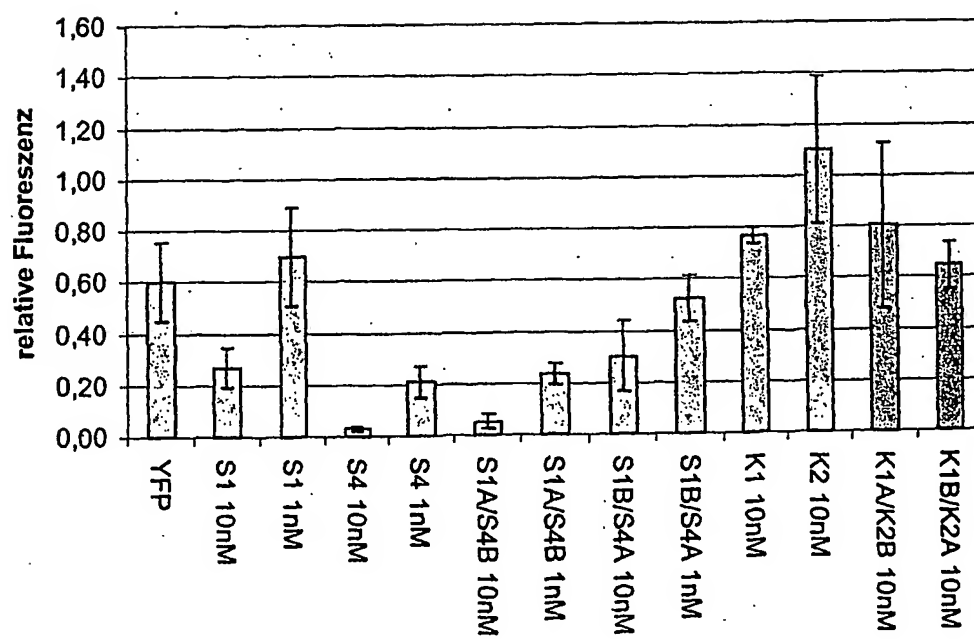


Fig. 4

3/20

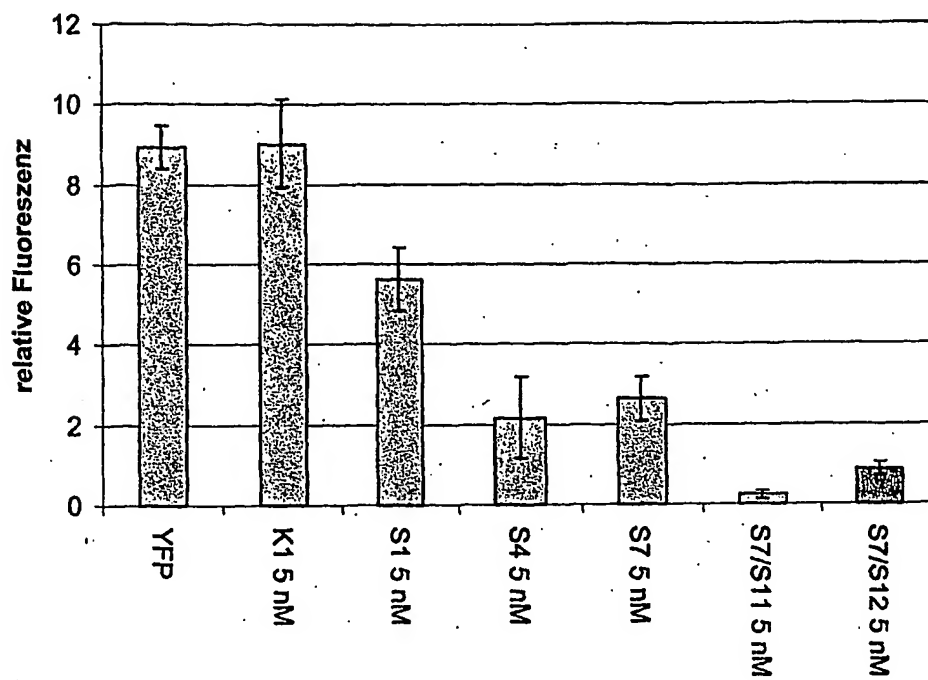


Fig. 5

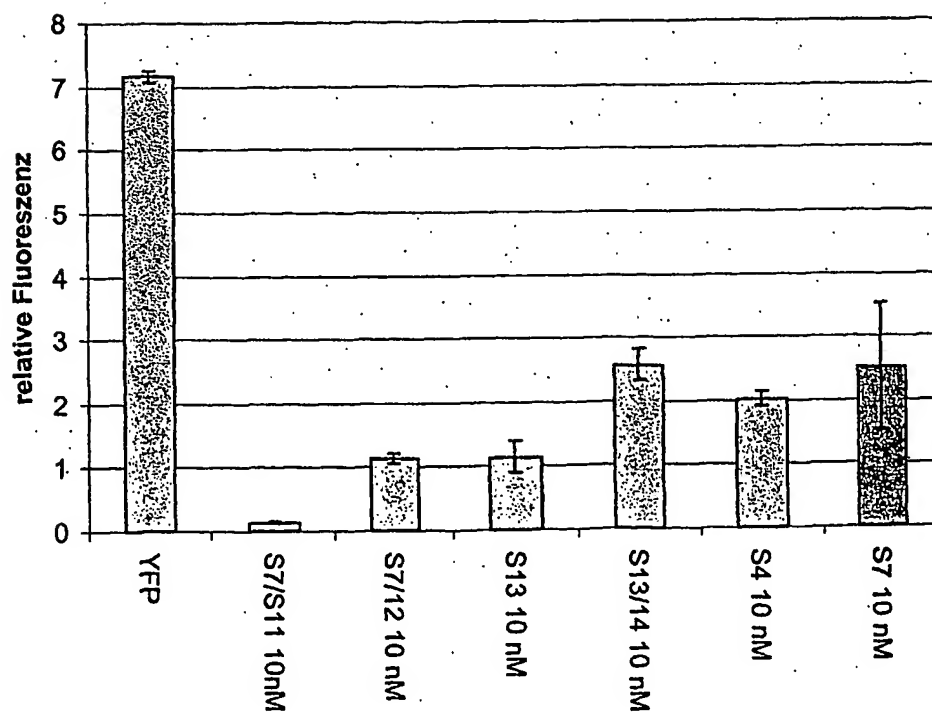


Fig. 6

4/20

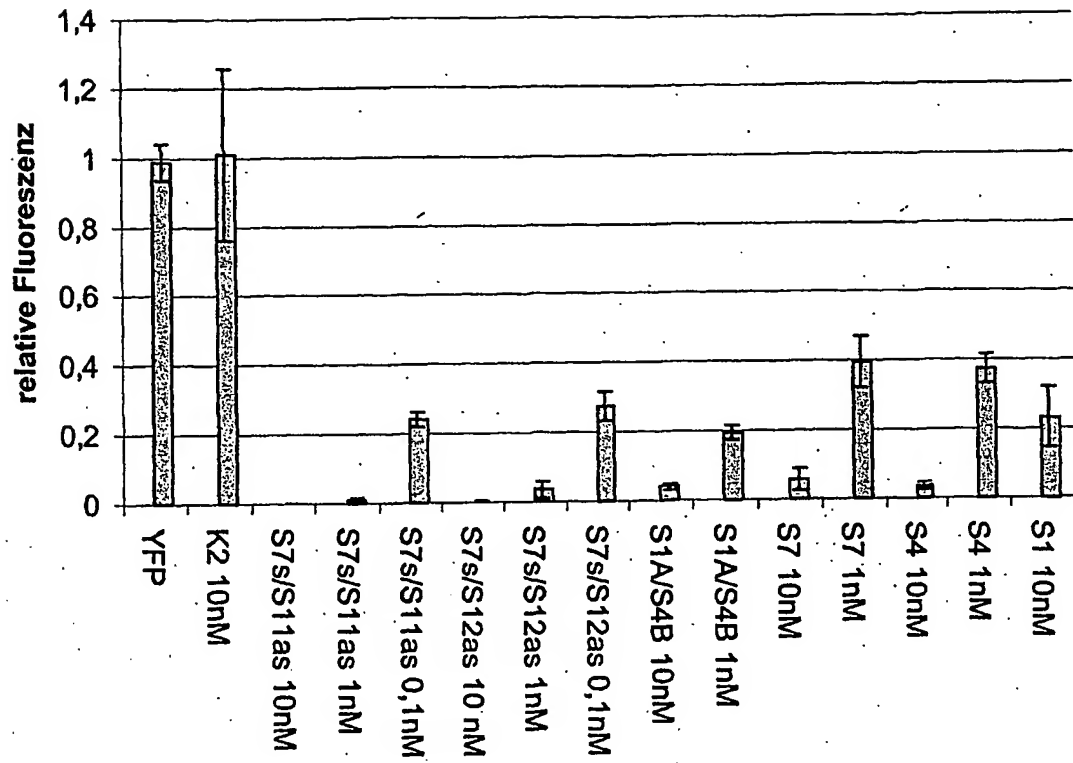


Fig. 7



5/20

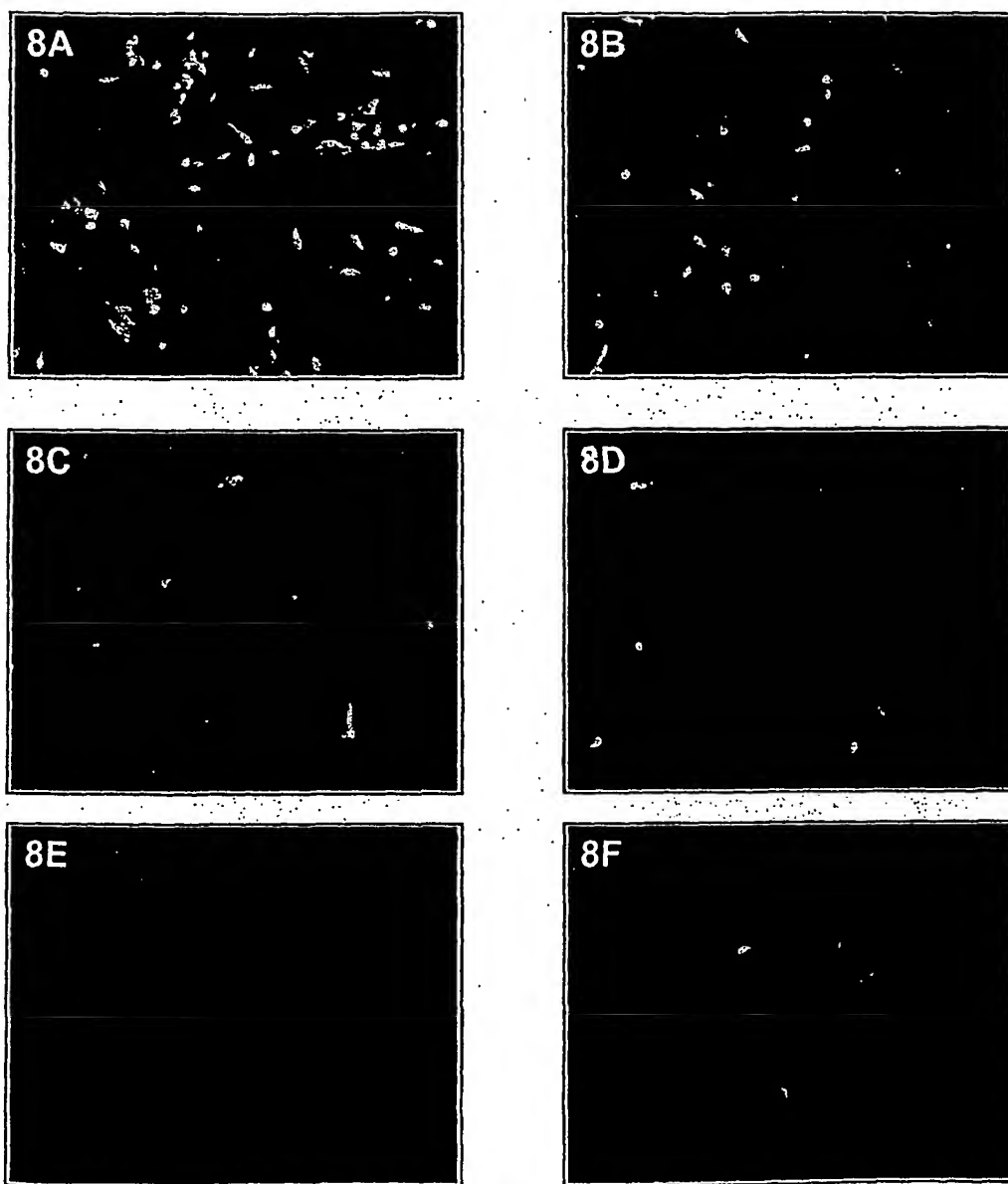


Fig. 8

6/20

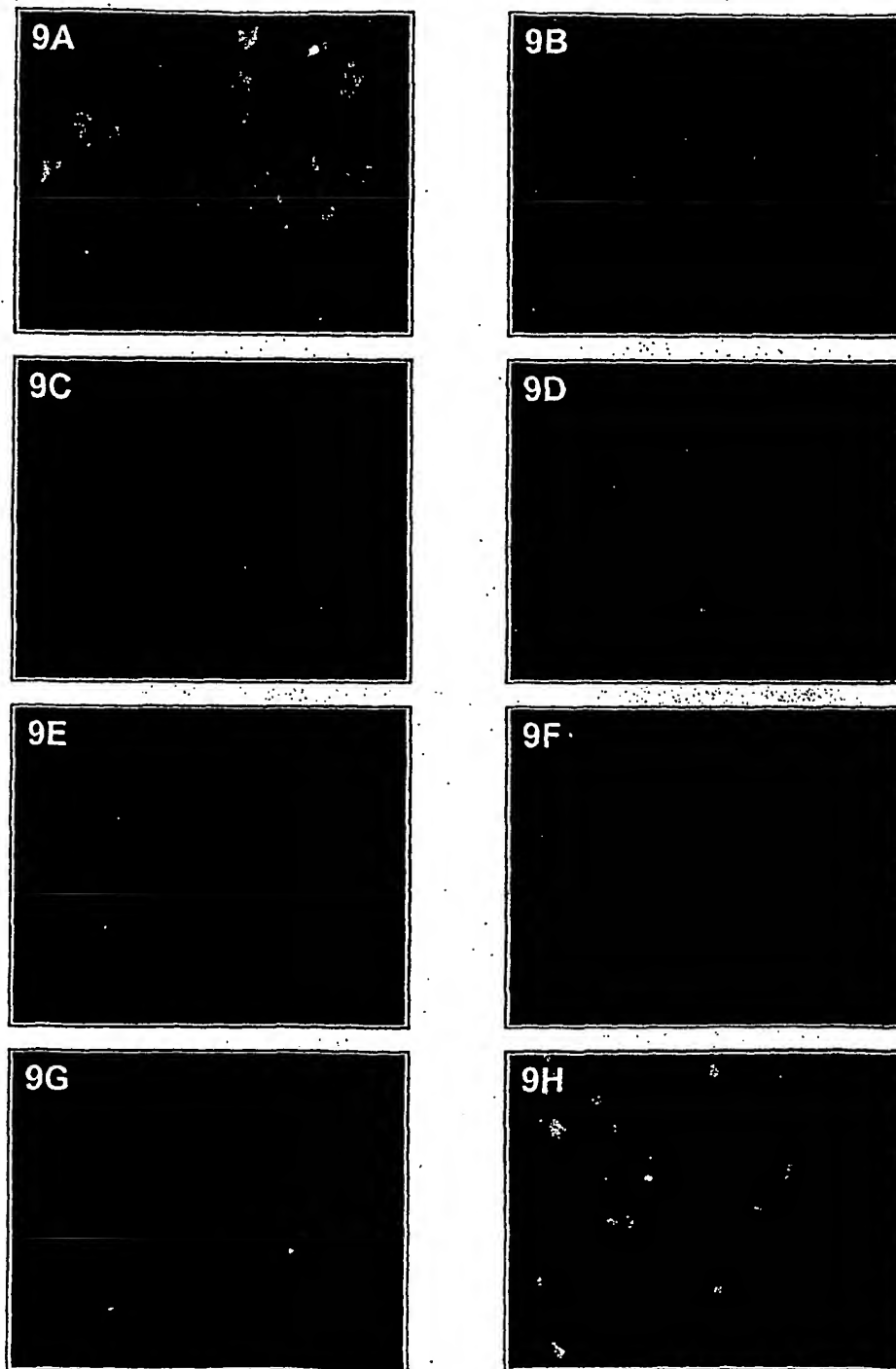


Fig. 9

7/20

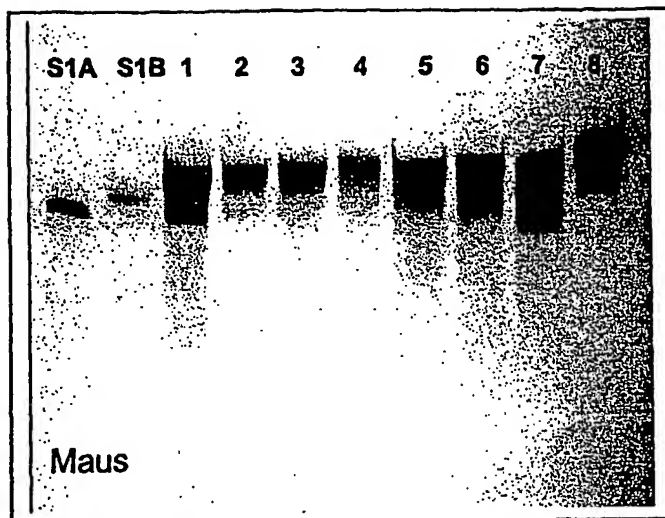


Fig. 10

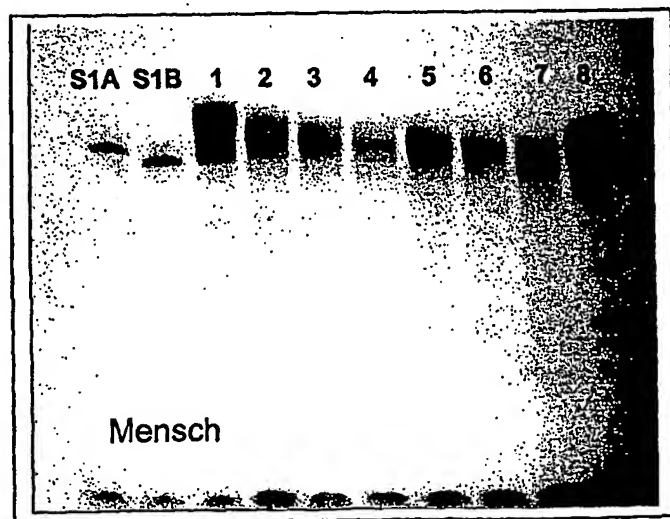
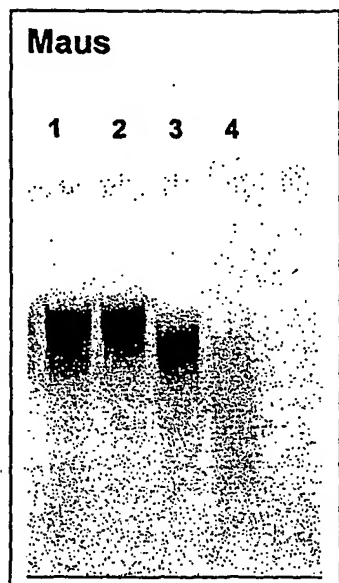
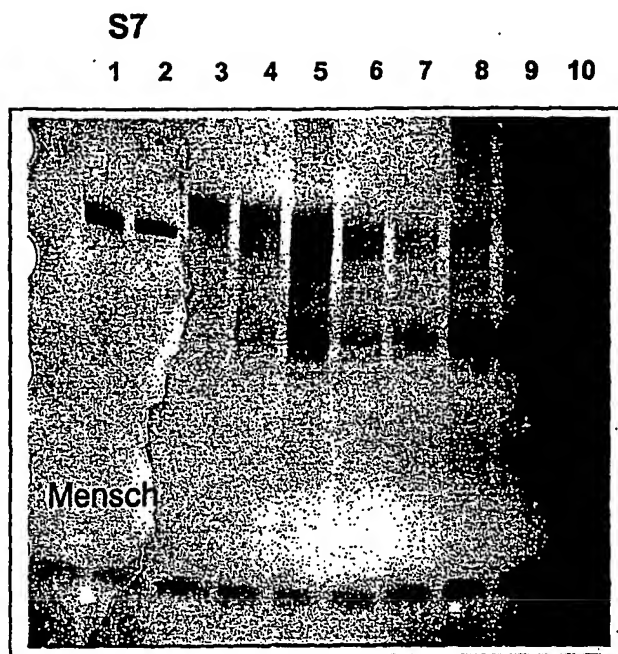


Fig. 11

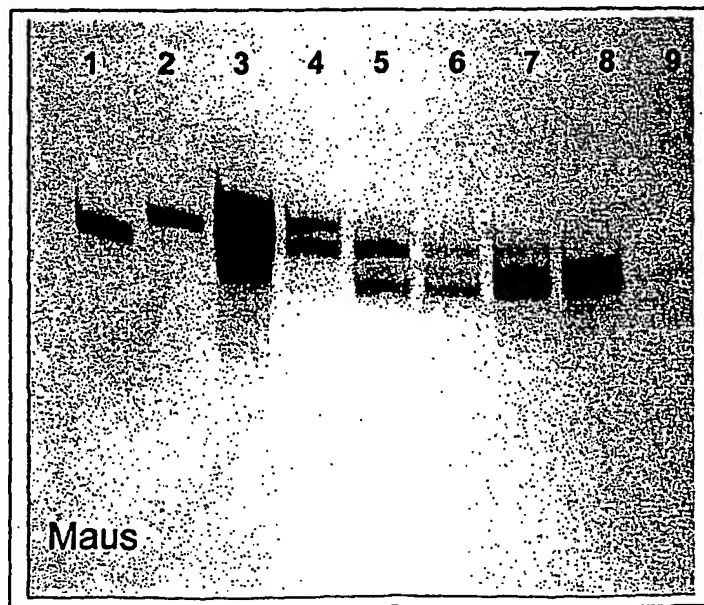
8/20



**Fig. 12**



**Fig. 13**



**Fig. 14**

9/20

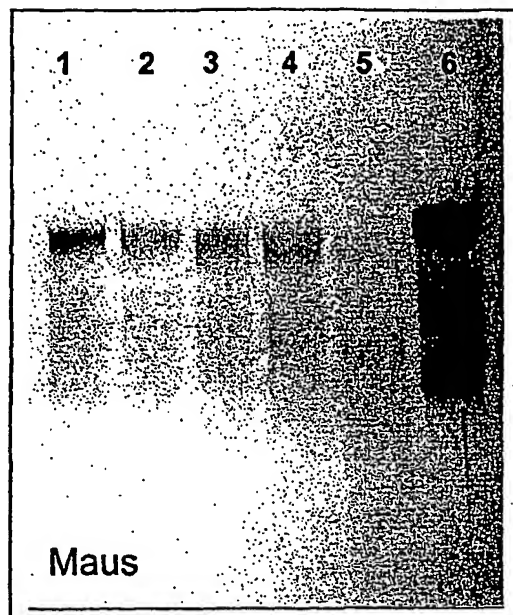


Fig. 15

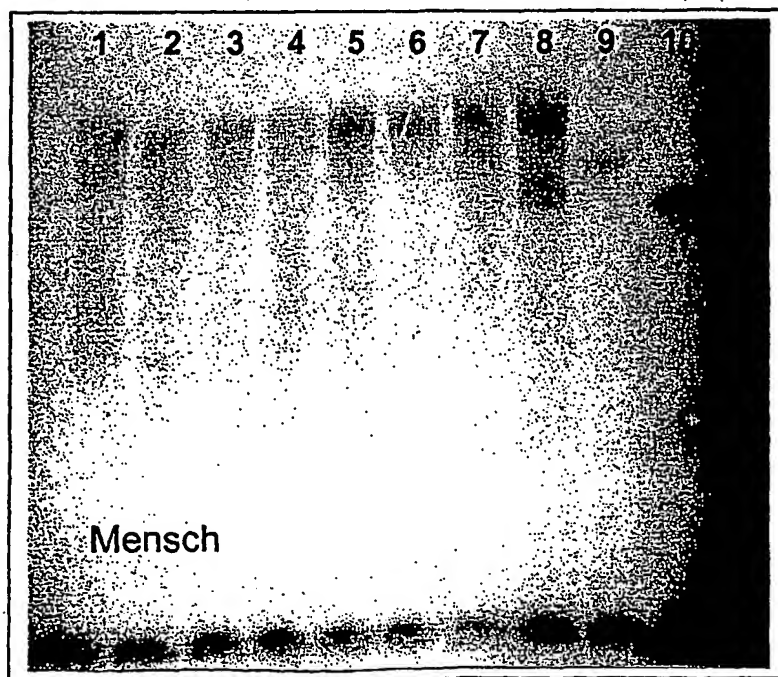


Fig. 16

10/20

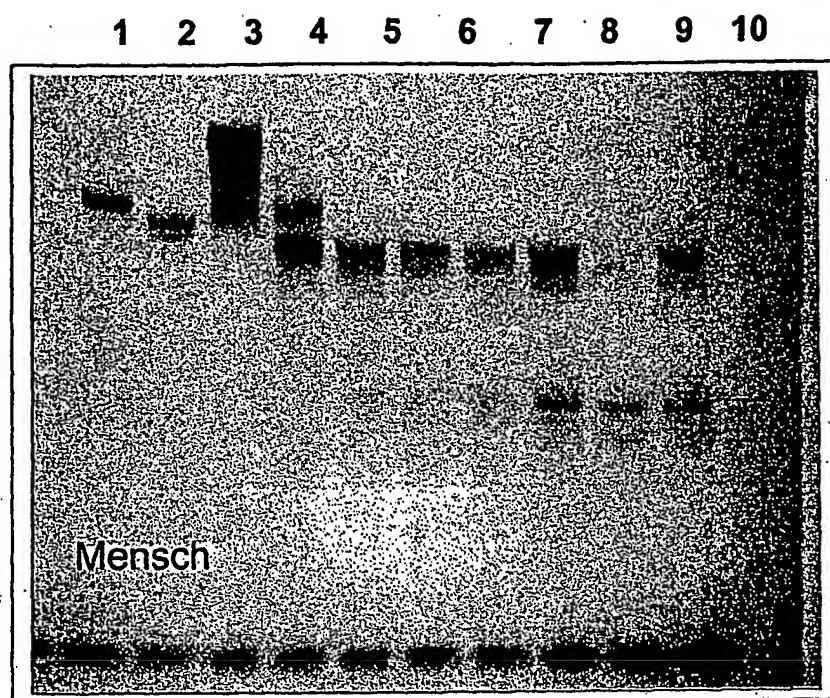


Fig. 17

11/20

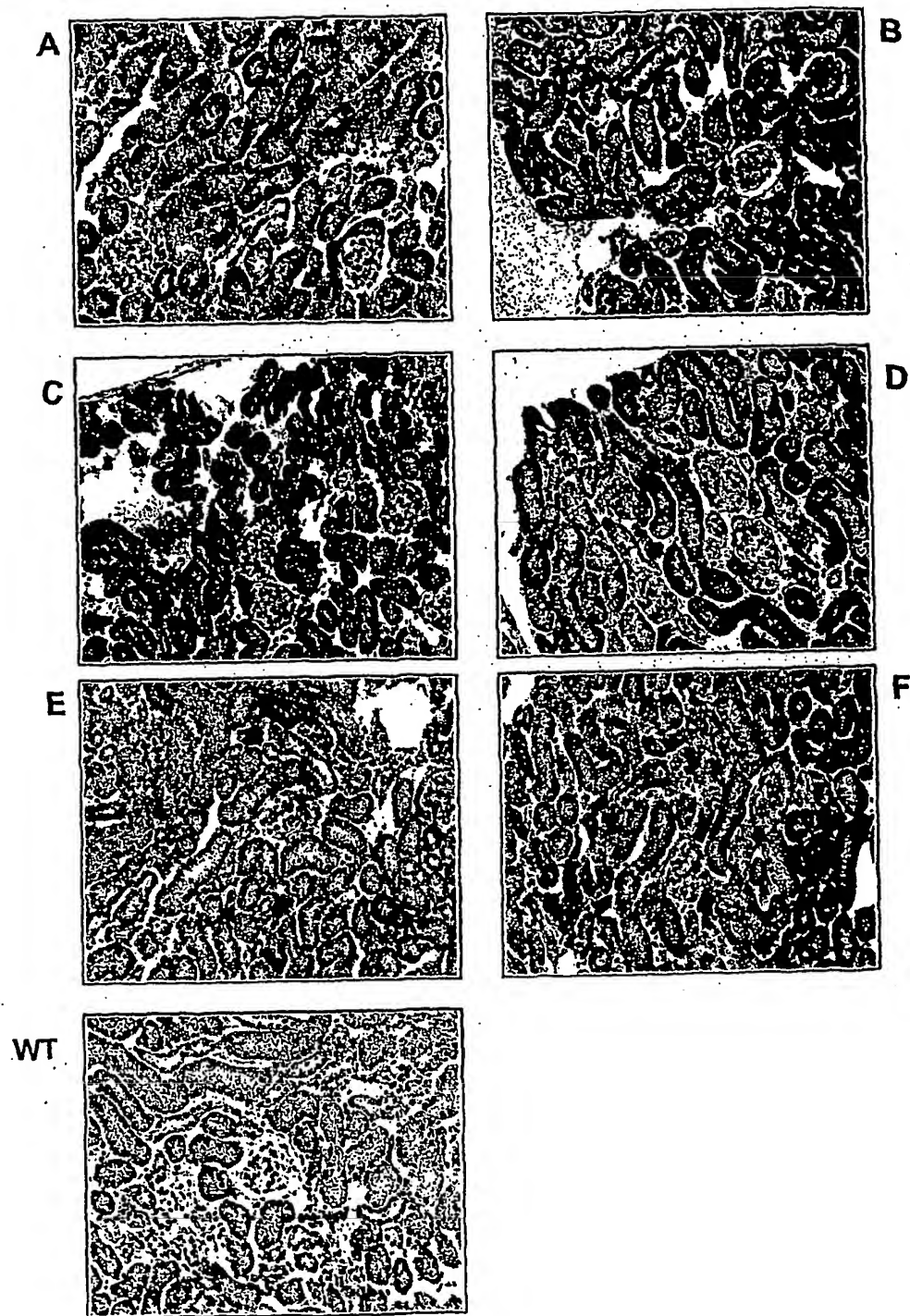


Fig. 18

12/20

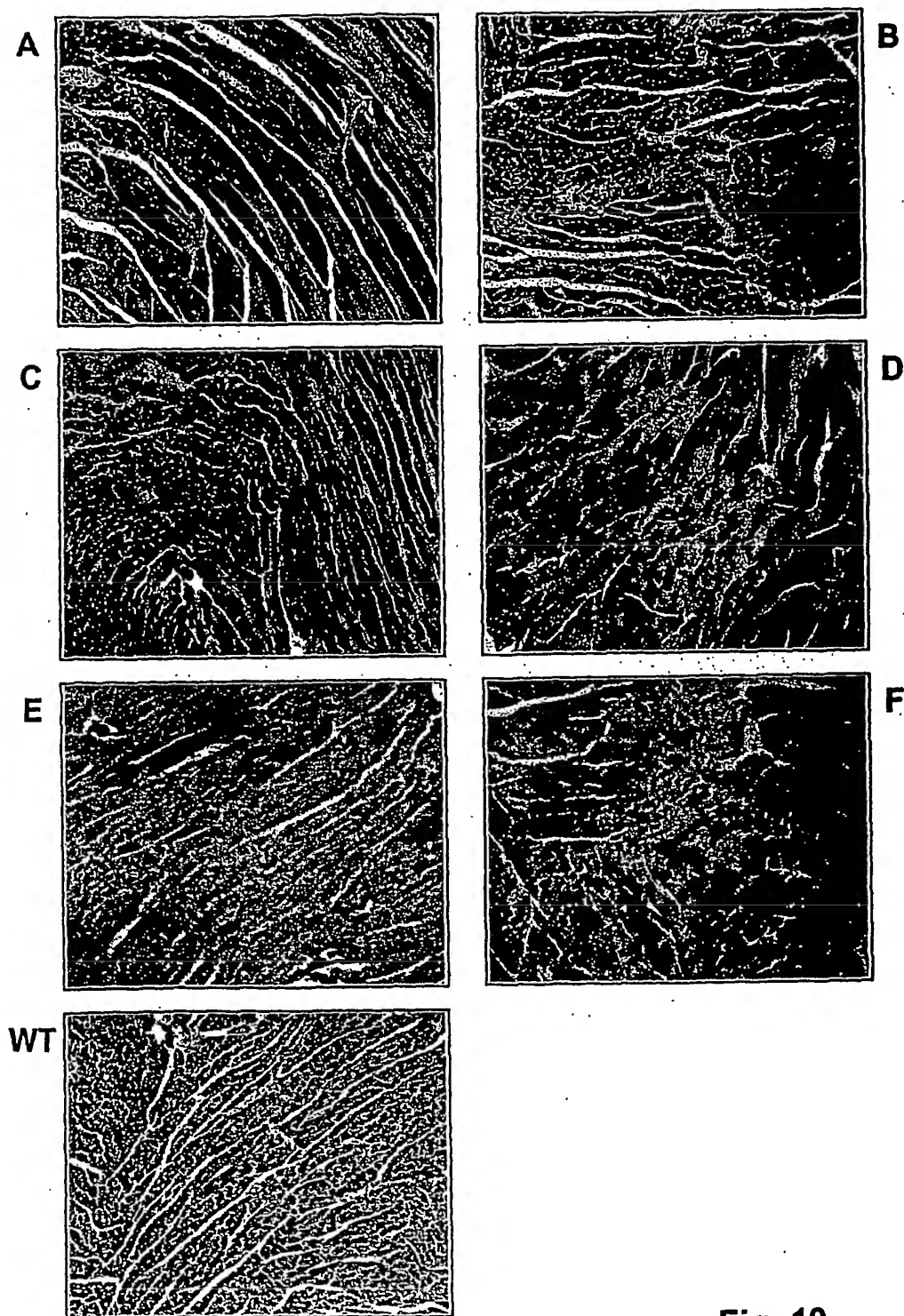


Fig. 19



13/20

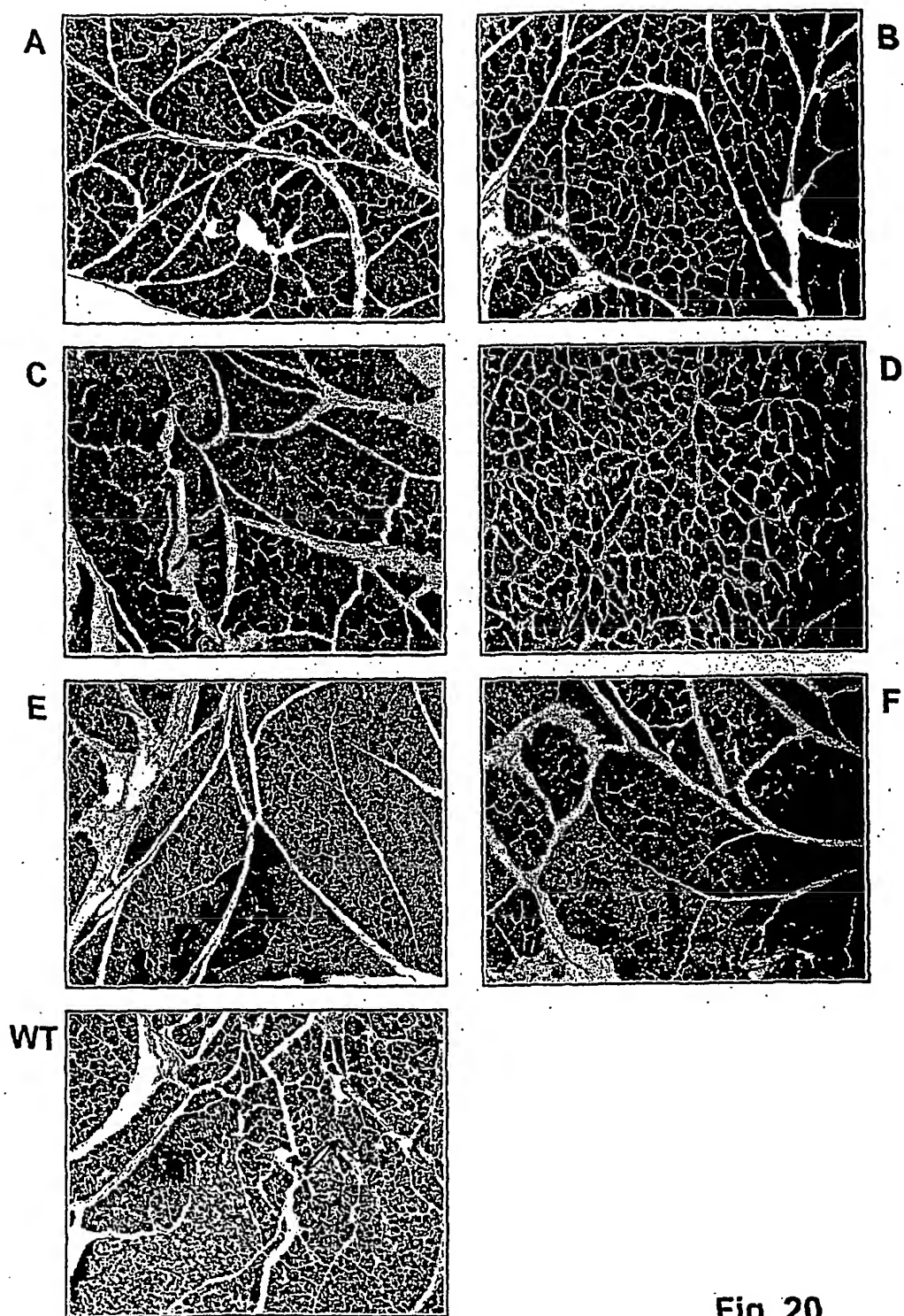
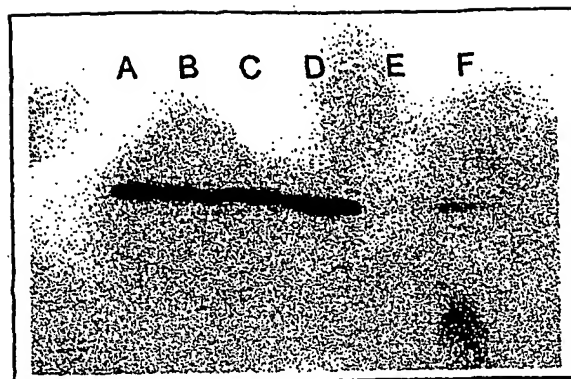
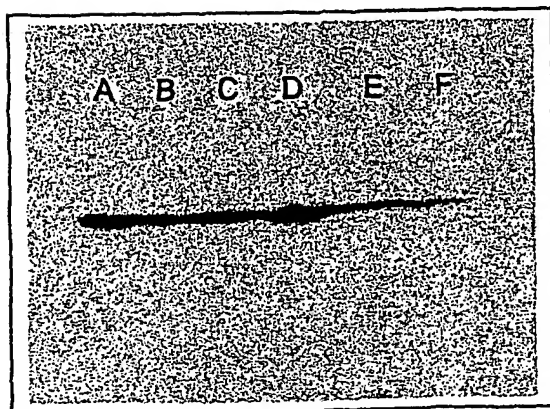


Fig. 20

14/20



**Fig. 21**



**Fig. 22**

15/20

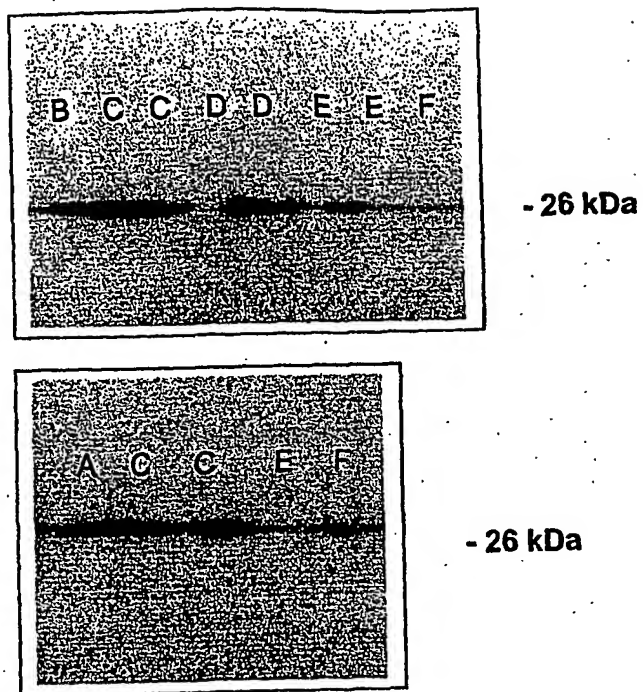


Fig. 23

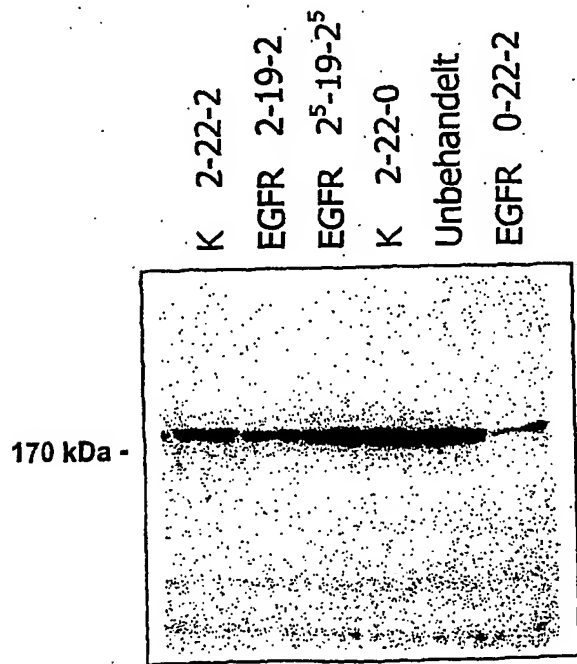


Fig. 24

16/20

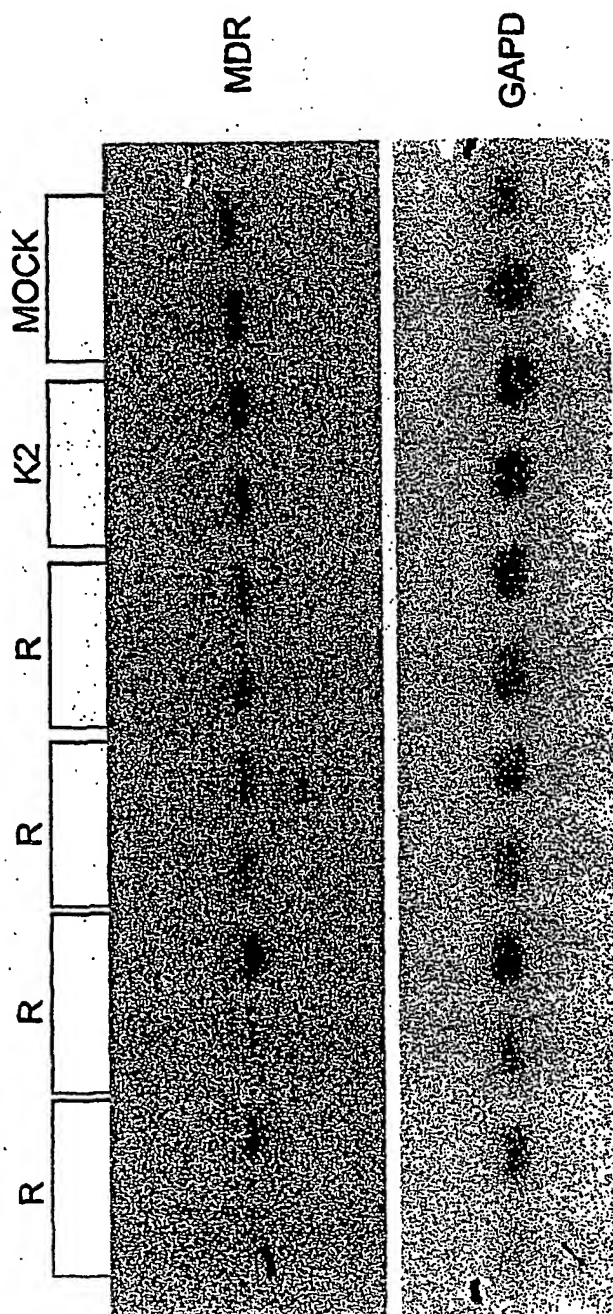


Fig. 25a

17/20

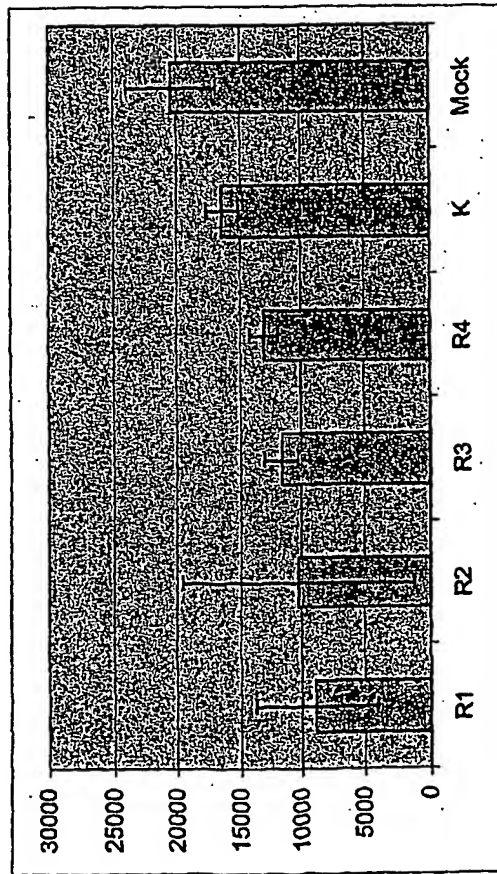


Fig. 25b

18/20

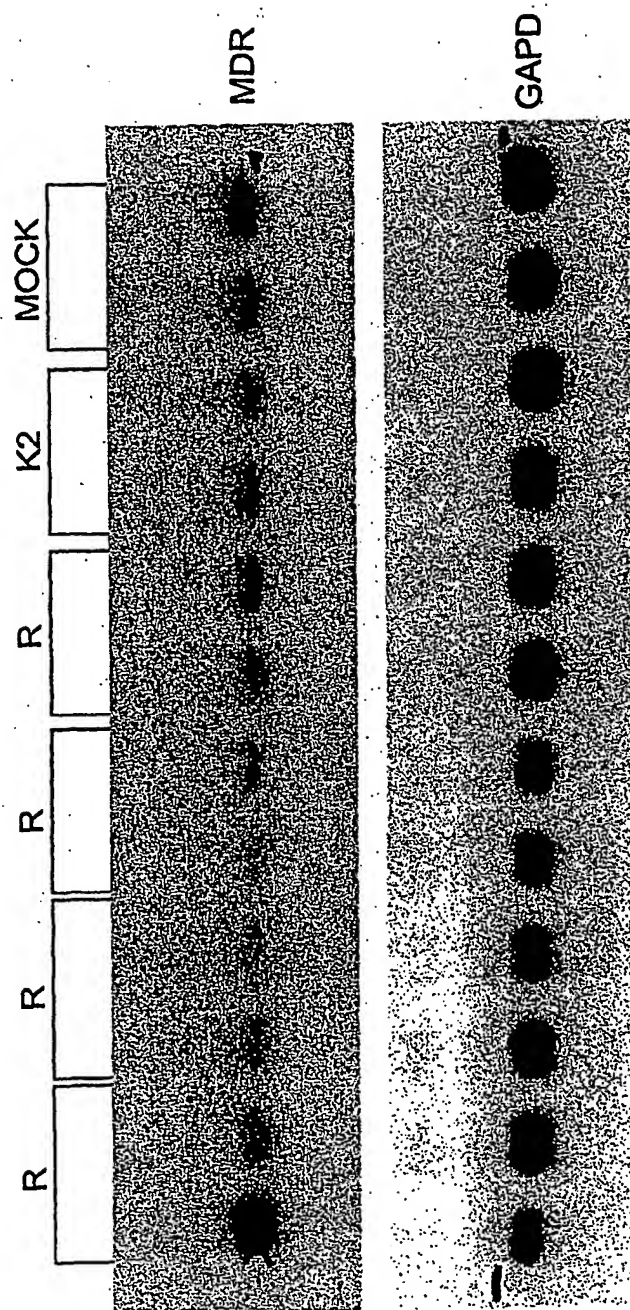


Fig. 26a

19/20

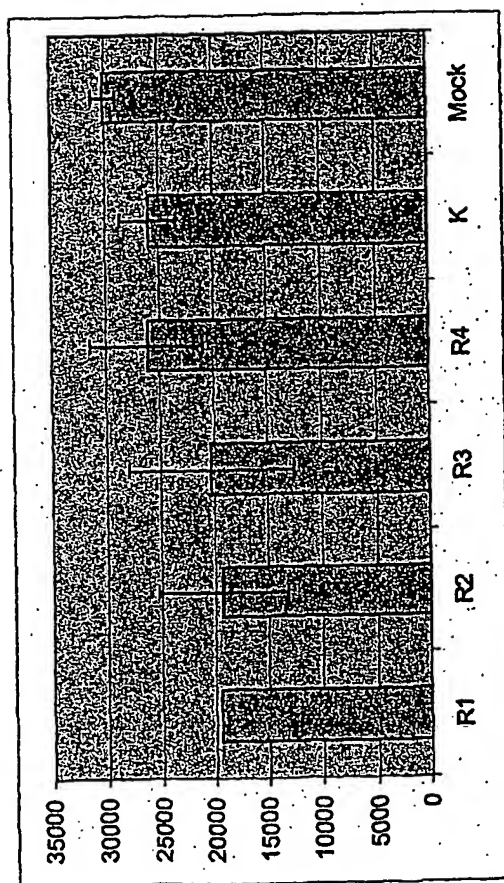


Fig. 26b

20/20

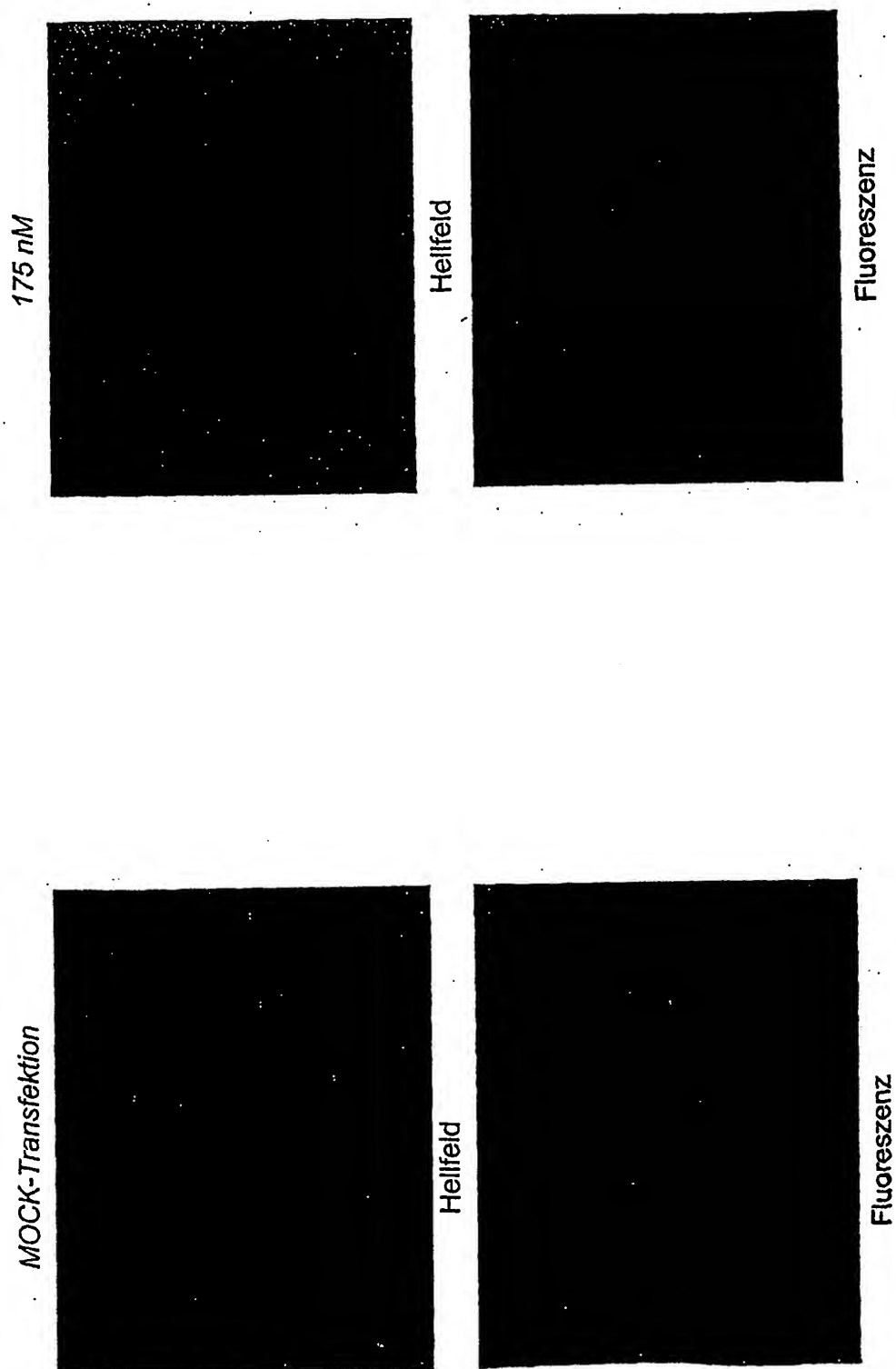


Fig. 27



## SEQUENZPROTOKOLL

&lt;110&gt; Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression  
eines Zielgens

&lt;130&gt;

10 <140>  
<141>

&lt;160&gt; 142

15 &lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 2955

&lt;212&gt; DNA

20 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; Eph A1

&lt;310&gt; NM00532

25

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; ephrin A1

&lt;310&gt; NM00532

30

&lt;400&gt; 1

atggagcggc	gctggcccct	ggggctaggg	ctggtgctgc	tgctctgccc	cccgtgccc	60
ccggggggcg	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgccc	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcacctg	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
ctctacctcg	ctttccacaa	cccgggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
cccgctgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcaggtg	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggg	gcctgtagga	780
cggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tggtgcctgc	840
cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	cccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccggggagg	gccccagggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttggaac	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacag	tgtgaggtgt	tcccagtgct	agggcacagc	acaggacggg	1140
gggcccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cggggggccc	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcattgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcc	actacacctt	taatgtggaa	1260
gccccaaatg	gagtgctcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcgggggtc	cggccccgaa	gcctgggggc	gaacctgacc	1440
tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacggtacc	agatggttct	agaacccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtcgg	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc	1680
ttgctgcttg	ggattctcgt	tttccgggtc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
caagtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggt	1800
acctccaggc	atcacaggac	ctgcacagg	agccttgga	ctttaccggg	aggctgggtc	1860
aattttctct	cccgggagct	tgatccagcg	tggtgatggg	tggaactgtg	cataggagaa	1920

5 ggagagtttg gggaagtgtg tcgaggggacc ctcagggtcc ccagccagga ctgcaagact 1980  
 gtggccatta agaccttaaa agacacatcc ccagggtggcc agtgggtggaa cttccttcga 2040  
 gaggcaacta tcatggggcca gtttagccac ccgcataattc tgcatactgga aggcgtcgtc 2100  
 acaaagcgaa agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaatgcagc cctggatgcc 2160  
 10 ttcctgaggg agcgggagga ccagctggtc cctgggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220  
 atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280  
 agaaacatct tggatgaatca aaacctgtgc tgcaagggtg ctgacttttg cctgactcgc 2340  
 ctctgggatg actttgatgg cacatacgaa acccaggggag gaaagatccc tatccgttg 2400  
 acagcccctg aagccattgc ccatcggaac ttcaccacag ccagcgatgt gtggagcttt 2460  
 15 gggattgtga tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520  
 caggagggtta tgaagagcat tgaggatggg taccggttgc cccctcctgt ggactgcct 2580  
 gcccctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgcccg ccggccacac 2640  
 ttccagaagc ttcaggcaca tctggagcaa ctgcttgcca accccactc cctgcggacc 2700  
 attgccaaact ttgaccccag ggtgactctt cgctgcccga gcctgagtg ctcataggg 2760  
 20 atcccgtatc gaaccgtctc tgagtggctc gagtccatac gcatgaaacg ctacatcctg 2820  
 cacttccact cggctgggct ggacaccatg gagtgtgtgc tggagctgac cgctgaggac 2880  
 ctgacgcaga tgggaatcac actgcccggg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940  
 ggattcaagg actga 2955  
 25 <210> 2  
 <211> 3042  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 30 <300>  
 <302> ephrin A2  
 <310> XM002088  
 35 <400> 2  
 gaagttgctg gcagggcggc gggcgggagc ggacaccgag gccggcgctg aggcgtgcgg 60  
 gtgtgctggga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgcgg catggagctc 120  
 caggcagccc gcgcctgctt cgccctgctg tggggctgtg cgtctggcgc ggcccgggcg 180  
 40 gcgcagggca aggaagtggg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctcggctgg 240  
 35 ctcacacacc cgtatggcaa aggggtggag ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgccg 300  
 atctacatgt actccgtgtg caacgtgatg tctggcagc aggacaaatg gctccgcacc 360  
 aactgggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagtt tactgtacgt 420  
 gactgcaaca gcttccctgg tggcgccagc tctgcaagg agactttcaa cctctactat 480  
 gccgagtcgg acctggacta cggcaccacac ttccagaagc gcctgttcac caagattgac 540  
 40 accattgctg ccgatgagat caccgtcagc agcgacttcg aggcacgcca cgtgaagctg 600  
 aacgtggagc agcgctccgt gggggccgctc acccgcaaaag gcttctacct ggccctccag 660  
 gatatacggtg cctgtgtggc gctgctctcc gtccgtgtct actacaagaa gtgcccagag 720  
 ctgctgcagg gcctggccca cttccctgag accatcgccg gctctgatgc accttccctg 780  
 gccactgtgg ccggcacctg tgtggacat gccgtgggtg caccgggggg tgaagagccc 840  
 45 cgtatgcact gtgcagtggg tggcgagtgg ctggtgccc ttgggcagtg cctgtgccag 900  
 gcaggctacg agaaggtgga ggatgcctgc caggcctgct cgcttgatt ttttaagttt 960  
 gaggcacatg agagcccctg cttggagtgc cctgagcaca cgctgccatc ccctgagggt 1020  
 gccacccctc gcgagtgtga ggaaggcttc ttccgggcac ctcaggaccc agcgtcgatg 1080  
 ccttgcaaac gacccccctc cgccccacac tacctcacag ccgtgggcat ggggtgccaag 1140  
 50 gtggagctgc gctggacgce ccctcaggac agcgggggccc gcgaggacat tgtctacagc 1200  
 gtcacactgc aacagtgtcg gcccgagtct ggggaatgag ggccgtgtga ggccagtgtg 1260  
 cgctactcgg agcctcctca cggactgacc cgcaccagtg tgacagttag cgacctggag 1320  
 cccacatga actacacctt caccgtggag gcccgcaatg gcgtctcagg cctggttaacc 1380  
 agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagcccc caaggtgagg 1440  
 55 ctggaggggc gcagaccac ctcgcttagc gtcctctgga gcatcccccc gccgcagcag 1500  
 agccgagtgt ggaagtacga ggtcacttac cgcaagaagg gagactccaa cagctacaat 1560  
 gtgcgcccga ccgagggttt ctccgtgacc ctggacgacc tggccccaga caccacctac 1620  
 ctggtccagg tgcaggcact gacgcaggag ggccaggggg ccggcagcaa ggtgcacgaa 1680  
 60 ttccagaagc tgtccccgga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtggctgtc 1740  
 ggtgtgggtc tgcctctggg gctggcagga gttggcttct ttatccaccg caggaggaag 1800  
 aaccgagctg cccgcccagc cccgaggag gtttacttct ccaagtcaga acaactgaag 1860  
 cccctgaaga catagctgga cccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgttgaag 1920

ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980  
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040  
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100  
 gccggcatca tggggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160  
 5 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220  
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280  
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccg 2340  
 aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc aagggtgtctg actttggcct gtcccgctg 2400  
 ctggaggacg accccgaggg cactacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460  
 10 accgccccgg agggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520  
 ggcattgtca tgtggggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580  
 cacaggtga tgaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640  
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccc ccgccccaa 2700  
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctgtg ccctgactc cctcaagacc 2760  
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctcggagggg 2820  
 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880  
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaagggtg tgcatgatgac caacgcgac 2940  
 atcaagagga ttgggggtgc gctgcccggc caccagaagc gcatcgcta cagcctgctg 3000  
 20 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3  
 <211> 2953  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> ephrin A3  
 <310> NM005233

30 <400> 3

atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctcagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60  
 gaactgatcc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120  
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtg tgtggatgaa 180  
 35 cattacacac ccatcaggac ttaccagggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacat 240  
 tggctgagaa caaactgggt ccccgaggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300  
 ttactctctc gagactgcaa tagcattcca ttgggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360  
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420  
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttctact aaatggatct tggggaccgt 480  
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540  
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaaa 600  
 aagtgcccat ttacagtga gaactctggct atgtttccag acacggatcc catggactcc 660  
 cagtcctctg tggagggttag agggctctgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720  
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtacca ttggcaagtg ttccctgcaat 780  
 45 gctggctatg aagaaagggt ttttatgtgc caagcttgc gaccagggtt ctacaaggca 840  
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatgg 900  
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960  
 gcttgtaccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020  
 gttatcctgg actggagttg gcccctggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080  
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140  
 cgcttccctc ctcgacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc agacctctg 1200  
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgcaga gctgagctcc 1260  
 ccaccaagac agtttgcctg ggtcagcatc acaactaatc aggtctctcc atcacctgtc 1320  
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgcctg gcaagaacct 1380  
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaat actatgaaaa gcaggaacaa 1440  
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500  
 cctgacata tatacgattt ccaaatccga gcccgaaacg ccgctggata tgggacgaac 1560  
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtagc 1620  
 caagtgttca tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgcctc 1680  
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740  
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccagggtctc ggacttatgt tgaccacat 1800  
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gagtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

5      atattccattg ataaagttgt tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggtcgctta 1920  
       aaacttcctt caaaaaaaga gatttccagt gccattaaaa ccctgaaagt tggctacaca 1980  
       gaaaagcaga ggagagactt cctgggagaa gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040  
       aatatcattc gactggaagg agttgttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100  
       tacaatggaga atgggttcctt ggatagtttc ctacgtaaac acgatgcccga gtttactgtc 2160  
       attcagctag tggggatgct tgcaggggata gcactctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220  
       ggctatgttc accgagacct cgctgctcgg aacatcttga tcaacagtaa cttggtgtgt 2280  
       aagggtttctg atttcggact ttcgcgtgtc ctggaggatg acccagaagc tgcttatata 2340  
       acaagaggag ggaagatccc aatcaggtgg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400  
 10      ttcacgtcag ccagcgatgt atggagttat gggattgttc tctgggaggt gatgtcttat 2460  
       ggagagagag catactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520  
       tatcgactgc cacccccacat ggactgcccga gctgecttgt atcagctgat gctggactgc 2580  
       tggcagaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgttagtat tctggacaag 2640  
       cttatccgga atcccggcag cctgaagatc atcaccagtg cagccgcaag gccatcaaac 2700  
 15      cttcttcttg accaaagcaa tgtggatata tctaccttcc gcacaacagg tgactggctt 2760  
       aatgggtgtcc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagttcttgt 2820  
       gacacaatag ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttggtgtcac cgtggttggg 2880  
       ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccca 2940  
       gttcccggtgt aaa 2953  
 20      <210> 4  
       <211> 2784  
       <212> DNA  
 25      <213> Homo sapiens  
       <300>  
       <302> ephrin A4  
       <310> XM002578  
 30      <400> 4  
       atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaaccacagc 60  
       cagaataaact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgtatatt 120  
       gagattaaat tcaccttgag ggactgcaat agtcttccgg gcgtcatggg gacttgcaag 180  
 35      gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcgttt catcagagag 240  
       aaccagtttg tcaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcacca agtggacatt 300  
       ggtgacagaa tcatgaagct gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360  
       gggtttttacc tggcttttca ggatgtgggg gcctgcatcg ccctggtatc agtccgtgtg 420  
       ttctataaaa agtgtccact cacagtccgc aatctggccc agtttcttga caccatcaca 480  
 40      ggggctgata cgtcttccct ggtggaagtt cgaggctcct gtgtcaacaa ctccagaagag 540  
       aaagatgtgc caaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctggtacc cattggcaac 600  
       tgcctatgca acgctgggca tgaggagcgg agcggagaa gccaagcttg caaaattgga 660  
       tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tgtgccaaat gccacccca cagctactct 720  
       gtctgggaag gageccacct gtgcacctgt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgat 780  
 45      gctgcctcta tgccctgcac ccgtccacca tctgctcccc tgaacttgat ttcaaattgc 840  
       aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacaggtgg ccgccaggac 900  
       atttcctata atgtggtatg caagaaatgt ggagctggtg accccagcaa gtgccgacct 960  
       tgtggaagtg gggtcacta caccacacag cagaatggct tgaagaccac caaagtctcc 1020  
       atcactgacc tctagctca taccaattac acctttgaaa tctgggctgt gaatggagt 1080  
 50      tccaaatata accctaacc agaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140  
       gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200  
       gcttggctgg aaccagatcg gcccaatggg gtaatcctgg aatatgaagt caagtattat 1260  
       gagaaggatc agaatgagcg aagctatcgt atagttcgga cagctgccag gaacacagat 1320  
       atcaaaggcc tgaaccctct cacttcctat gttttccacg tgcgagccag gacagcagct 1380  
 55      ggctatggag acttcagtga gcccttggag gttacaacca acacagtgcc ttcccggatc 1440  
       attggagatg gggctaactc cacagtcctt ctggtctctg tctcgggcag tgtggtgctg 1500  
       gtggttaattc tcattgcagc ttttgtcctc agccggagac ggagtaaata cagtaaagcc 1560  
       aaacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaaggtg taagaacata tgtggacccc 1620  
       tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg cgagagtttg ccaaagaaat tgacgcaccc 1680  
 60      tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt ggtgaatttg gtgaggtatg cagtgggcgt 1740  
       ctcaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctggttat 1800  
       acagacaaac agaggagaga cttcctgagt gaggccagca tcatgggaca gtttgacct 1860

	ccgaacatca	ttcacttggga	aggcgtgggtc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattttaca	1980
	gtcatttcagc	tgggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcacgtga	tctggccgca	cggaaacatcc	tgggtgaacag	caacttggtc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgatttttg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccagg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgctg	cagaagcaat	tgccatctgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcgg	tacccccctc	aatggactgc	cccatgtgct	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctccccctgaa	ttctctgctg	tggatcagc	gggcgattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataaccaca	2640
	ctagaggctg	tgggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattgggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccgt	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
	atggtttttc	aaactcggga	cccttcattg	attattttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
30	tttgcacaca	caggggaggc	gcaggctgcg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttcctct	ccacccaatg	ggtgggaaga	aattagtgg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaagtcac	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gattttttgt	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttctct	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacattta	atgtgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aaactctatg	tataaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccca	aggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtagg	gcttgcatag	ctttggtttc	tgtcaaagtg	600
	tactacaaga	agtgtctggt	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgtac	660
40	ggttcagaat	tttctctttt	agtcgaggtt	cgagggacat	gtgtcagcag	tgcagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccag	gatgcactgc	atgacagaag	gagaatgggt	agtgtccatt	780
	ggaaaatgta	tctgcaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acacttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggtccca	960
45	tctgaccacc	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggagtcttc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtga	cggtgcagtt	gggagcagg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacatttg	atacatgccc	cagcagactg	gattagagga	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgctagc	ccacgcta	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgac	ccagaggctc	tttgctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtga	tggagtaatg	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttctctgg	aggaaccaga	gcacccaat	ggagtcac	cagaatatga	aatcaagtat	1440
	tacgagaaag	atcaaaggga	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaacagtg	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gtgggttatg	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgtctgtg	1680
	gttctgttag	ctgggacct	cattttgggtg	ttcatggctc	ttggcttcac	cattgggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcacaaaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggacct	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	gctagatgcc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgtatgg	1920
	gcaggagaa	tcggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccaggga	aagagatgtt	1980
	gcagtagcca	taaaaacct	gaaagtgggt	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatatga	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggtc	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	agggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
	tcaaatcaag	atgtttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
10	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtg	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaacct	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcac	aaaagaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210> 6						
20	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
30	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrectrst	tanmymmsar	chbmdrtnc	tdstrectr	60
	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbrandnkb	rmtgnbankh	msansshahar	tntanmycsm	bmrnarnvnd	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmga	tggccccgc	ccggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcggcgccgc	cgccacactg	cggtgtccgc	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggtgtggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgctcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcgc	480
	ccggcgcgctc	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgcttggtgt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcccggc	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttgggt	tgccgctgtc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tccccctcagc	aagcgcggct	tctacctggc	cttcaggagc	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcatctact	ataagaagtg	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tggtgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	ccgactcgtc	ctcactgggt	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcggagg	gcgagtggct	960
45	cgtgcccac	ggcaaatgcg	tgtgcagtgc	cggtctacgag	gagcggcggg	atgctgtgtg	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtacgc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgtccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggaccgcg	cgtcctcagc	ctgcacccgg	ccacctctcg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggcccctc	ccctggacc	1260
50	agggtggccg	agtgcacatc	cctacaatgc	cgtgtgcgcg	cgctgcccct	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcagtgtggg	gcggcaccgc	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctgggtga	1380
	ggccagcctg	ctggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggg	1440
	cgtcaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcgg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggg	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagccgga	gcagccgaac	ggcatcatcc	tgagtgatga	1620
	gatcaagtag	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggctc	1860
60	ggtggtgctt	ctgctcctgc	tcactctgaa	gaagaggcac	tggtggctaca	gcaaggccct	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacccc	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

5 cacctacgag gagccaggcc gggcggggccg cagtttccact cgggagatcg aggcctctag 2100  
 gatccacatc gagaaaatca tcggctcttg agactccggg gaagtctgct acgggaggct 2160  
 gcgggtgcca gggcagcggg atgtgcccg ggccatcaag gccctcaaag cgggctacac 2220  
 ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgaccatcc 2280  
 caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340  
 gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc cagcagggc agttcaccat 2400  
 catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt ggggtgccggc atgcgctacc tctcagacct 2460  
 gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctggtctg 2520  
 10 caaggtgtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gaccgggatg ctgcctacac 2580  
 caccacgggc gggaaagatcc ccacccgctg gacggcccca gaggccatcg ccttccgcac 2640  
 cttctcctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtgggt atgtgggagg tgctggccta 2700  
 tggggagcgg ccctactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760  
 gtaccgcctg cccgcaccca tgggctgccc ccacgccctg caccagctca tgctcgactg 2820  
 ttggcacaag gaccgggcgc agcggcctcg cttctcccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880  
 15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcagggt gcccaccccc 2940  
 tgccttcgtc cggagctgct ttgacctcg agggggcagc ggtggcgggt ggggcctcac 3000  
 cgtgggggac tggctggact ccacccgcat gggccggtac cgagaccact tcgctgctgg 3060  
 cggatactcc tctctgggca tgggtgctacg catgaacgcc caggacgtgc gcgccctggg 3120  
 catcacctc atgggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagacca tgcggggcca 3180  
 20 gctgaccagc acccaggggc cccgccggca cctctga 3217

<210> 7  
 <211> 1497  
 25 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <308> U83508  
 30 <300>  
 <302> angiopoietin 2  
 <310> U83508

35 <400> 7  
 atgacagttt tcctttcctt tgctttcctc gctgccatto tgactcacat aggggtgcagc 60  
 aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120  
 tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180  
 40 cagtacaaca caaacgctct gcagagagat gctccacacg tggaaaccgga tttctcttcc 240  
 cagaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctgagtggt gcaaaaaactt 300  
 gagaattaca ttgtggaaaa catgaagtcg gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360  
 cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420  
 cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc caggtactaa atcaaaactt tcgacttgag 480  
 atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540  
 45 acaaatgaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600  
 atggaaggaa aacacaagga agagtgggac acctaaagg aagagaaaga gaacctcaa 660  
 ggcttggtta ctgctcaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720  
 accaccaaca acagtgcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtcacacac 780  
 cttgtcaatc tttgacttaa agaaggtgtt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaaagag 840  
 50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctggtt ttaataaaaag tggaatctac 900  
 actatttata ttaataatat gccagaacct aaaaagggtg tttgcaatat ggatgtcaat 960  
 gggggagggt ggactgtaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaagggc 1020  
 tggaaaggat ataaaatggg ttttggaaat ccctccggtg aatattggct ggggaatgag 1080  
 tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140  
 55 gaagggaacc gagcctattc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaaa 1200  
 tatagggtgt atttaaaagg tcacactggg acagaggaa aacagagcag cctgatctta 1260  
 cacggtgctg atttcagcac taaagatgct gataatgaca actgtatgtg caaatgtgcc 1320  
 ctcagtgtta caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380  
 ttctatactg cgggacaaaa ccattgaaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440  
 60 gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgatcc gacctttaga tttttga 1497

<210> 8  
<211> 3417  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5  
<300>  
<310> XM001924

10  
<300>  
<302> Tiel

<400> 8  
atggtctggc ggggtgcccc tttcttgctc cccatcctct tcttggtctc tcatgtgggc 60  
gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcggtctc cggacccccca gcgcttcttc 120  
15 ctgacttgcg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggccccgcc 180  
ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgtg cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240  
gcgcgcaacg gttcgcacca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300  
ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctgg gcgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360  
aacagccctg gagcccacct gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaaggtgac 420  
20 accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480  
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggag gttcctgctg 540  
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcatctaca gtgccactta cctggaagcc 600  
agccccctgg gcagcgcctt ctctcggtc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660  
gggcccaggct gtaccaagga gtgcccagg tgcctacatg gaggtgtctg ccacgacct 720  
25 gacggcgaat gtgtatgccc ccctggcttc actggcacc gctgtgaaca ggccctgcaga 780  
gagggccggt ttgggcagag ctgccaggag cagtggccag gcataatcagg ctgccggggc 840  
ctcaccttct gcctcccaga cccctatggc tgcctctgtg gatctggctg gagaggaagc 900  
cagtggcaag aagcttgtgc ccctgggtcat tttggggctg attgccgact ccagtggccag 960  
tgtcagaatg gtggcacttg tgaccgggtt agtgggtgtg tctgccccctc tgggtggcat 1020  
30 ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctcaagaactg 1080  
gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcaggga ccccttcccc 1140  
gtgccccgca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200  
attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggg tcttgccggac 1260  
agtgggttct gggagtgccg tgtgtccaca tctggcggcc aagacagccg gcgcttcaag 1320  
35 gtcaatgtga aagtgcccc cgtgccccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380  
cgccagcttg tggctcccc gctggtctcg ttctctgggg atgggacctat ctccactgtc 1440  
cgctgcact accggcccca ggacagtacc atggactggg cgaccattgt ggtggacccc 1500  
agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tctgtgtgag 1560  
ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctgggggg ctccccacct catgaccaca 1620  
40 gactgtcctg agcctttgtt gcagccgttg ttggagggct ggcatgtgga aggcatgagc 1680  
cggtcctcag tgaactgggt cttgcccttg gtgccggggc cactgggtggg cgacggtttc 1740  
ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacgt ctcatcccc 1800  
caggcccgca ctgccctcct gacgggactc acgcctggca cccactacca gctggatgtg 1860  
cagctctacc actgcaccct cctggggccc gcctcgcccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920  
45 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cagccccagg ccctctcaga ctccgagatc 1980  
cagctgacat ggaagcaccc ggaggctctg cctggggccaa tatccaagta cgttgtggag 2040  
gtgcagggtg ctgggggtgc aggagacca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100  
acaagcacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcacgcgct acctcttcg catcgggggc 2160  
agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccaccct gggcaacggg 2220  
50 ctgcaggctg agggcccagt ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280  
ctgatccctg cgggtggggg ctccgtgtct cccacctgcc tcaccatcct ggctgcccct 2340  
ttaaccctgg tgtgcattcg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400  
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcagctcag ggaccttgac acttaccggg 2460  
cggccaaaac tgcagcccga gcccttgagc taccagtgac tagagtggga ggacatcacc 2520  
55 tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccaggtca tccggggccat gatcaagaag 2580  
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgtcgaaag agtatgcctc tgaaatgac 2640  
catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700  
atcaacctcc tgggggcctg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760  
ccctacggga acctgctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcctagagac tgaccagctg 2820  
60 tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgttctgcc 2880  
agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca cagggacctg 2940  
gctgcccgga atgtgctggg cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000



	tctcggggag	aggaggttta	tgtgaagaag	acgatggggc	gtctccctgt	gcgctggatg	3060
	gccattgagt	ccctgaacta	cagtgtctat	accaccaaga	gtgatgtctg	gtccttttga	3120
	gtccttcttt	gggagatagt	gagccttgga	ggtacaccct	actgtggcat	gacctgtgcc	3180
	gagctctatg	aaaagctgcc	ccagggctac	cgcatggagc	agcctcgaaa	ctgtgacgat	3240
5	gaagtgtacg	agctgatgcg	tcagtgtctg	cgggaccgtc	cctatgagcg	acccccctt	3300
	gcccagattg	cgctacagct	aggccgcagt	ctggaagcca	ggaaggccta	tgtgaacatg	3360
	tcgctgtttg	agaacttcac	ttacgcgggc	attgatgcca	cagctgagga	ggcctga	3417
10	<210> 9						
	<211> 3375						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> TEK						
	<310> L06139						
	<400> 9						
20	atggactctt	tagccagctt	agttctctgt	ggagtcagct	tgctccttct	tggaaactgtg	60
	gaaggtgcca	tggacttgat	cttgatcaat	tccctacctc	ttgtatctga	tgctgaaaca	120
	tctctcacct	gcattgcctc	tgggtggcgc	ccccatgagc	ccatcaccat	aggaagggac	180
	tttgaagcct	taatgaacca	gcaccaggat	ccgctggaag	ttactcaaga	tgtgaccaga	240
	gaatgggcta	aaaaagttgt	ttggaagaga	gaaaaggcta	gtaagatcaa	tgggtgcttat	300
25	ttctgtgaag	ggcgagtctg	aggagaggca	atcaggatac	gaaccatgaa	gatgcgtcaa	360
	caagcttcc	tctaccagc	tactttaact	atgactgtgg	acaagggaga	taacgtgaac	420
	atatctttca	aaaaggtatt	gattaaagaa	gaagatgcag	tgatttaca	aaatggttcc	480
	ttcatccatt	cagtgcctcg	gcatgaagta	cctgatattc	tagaagtaca	cctgcctcat	540
	gctcagcccc	aggatgctgg	agtgtactcg	gccaggtata	taggaggaaa	cctcttcacc	600
30	tcggccttca	ccaggctgat	agtccggaga	tgtgaagccc	agaagtgggg	acctgaatgc	660
	aaccatctct	gtactgcttg	tatgaacaat	ggtgtctgcc	atgaagatac	tggagaatgc	720
	atttgccctc	ctgggtttat	gggaaggacg	tgtgagaagg	cttgtgaact	gcacacgttt	780
	ggcagaactt	gtaaagaaag	gtgcagtggg	caagagggat	gcaagtctta	tgtgttctgt	840
	ctccctgacc	cctatgggtg	ttcctgtgcc	acaggctgga	agggctctgca	gtgcaatgaa	900
35	gcatgccacc	ctgggtttta	cgggccagat	tgtaagctta	ggtgcagctg	caacaatggg	960
	gagatgtgtg	atcgcttcca	aggatgtctc	tgctctccag	gatggcaggg	gctccagtgt	1020
	gagagagaag	gcataccgag	gatgacccca	aagatagtgg	atttgccaga	tcatatagaa	1080
	gtaaacagtg	gtaaatttaa	tcccatttgc	aaagcttctg	gctggccgct	acctactaat	1140
	gaagaaatga	ccctgggtgaa	gcoggatggg	acagtgtctc	atccaaaaga	ctttaaccat	1200
40	acggatcatt	tctcagtagc	catattcacc	atccaccgga	tcctcccccc	tgactcagga	1260
	gtttgggtct	gcagtggtga	cacagtgtct	gggatgggtg	aaaagccctt	caacatttct	1320
	gttaaagtct	ttccaaagcc	cctgaatgcc	ccaaacgtga	ttgacactgg	acataacttt	1380
	gctgtcatca	acatcagctc	tgagccttac	tttggggatg	gaccaatcaa	atccaagaag	1440
	cttctataca	aaccggttaa	tcaactatgag	gcttggcaac	atattcaagt	gacaaatgag	1500
45	attgttacac	tcaactattt	ggaacctcgg	acagaatatg	aactctgtgt	gcaactgggtc	1560
	cgctgtggag	aggggtggga	agggcaccct	ggacctgtga	gacgcttcac	aacagcttct	1620
	atcggactcc	ctcctccaag	aggtctaaat	ctcctgccta	aaagtcagac	cactctaaat	1680
	ttgacctggc	aaccaatatt	tccaagctcg	gaagatgact	tttatgttga	agtggagaga	1740
	aggtctgtgc	aaaaaagtga	tcagcagaat	attaaagttc	caggcaactt	gacttcggtg	1800
50	ctacttaaca	acttacatcc	caggagcag	tacgtgggtc	gagctagagt	caacaccaag	1860
	gcccaggggg	aattggagtga	agatctcact	gcttggacct	ttagtgcac	tcttctcct	1920
	caaccagaaa	acatcaagat	ttccaacatt	acacactcct	cggctgtgat	ttcttggaca	1980
	atattggatg	gctattctat	ttcttctatt	actatccgtt	acaaggttca	aggcaagaat	2040
	gaagaccagc	acgttgatgt	gaagataaag	aatgccacca	tcattcagta	tcagctcaag	2100
55	ggcctagagc	ctgaaacagc	ataccagggtg	gacatttttg	cagagaacaa	cataggggtca	2160
	agcaacccag	ccttttctca	tgaactgggt	accctccag	aatctcaagc	accagcggag	2220
	ctcggagggg	ggaagatgct	gcttatagcc	atccttggct	ctgctggaat	gacctgcctg	2280
	actgtgctgt	tggcctttct	gatcatattg	caattgaaga	gggcaaagt	gcaaaggaga	2340
	atggcccaag	ccttccaaaa	cgtgagggaa	gaaccagctg	tgcaattcaa	ctcaggggact	2400
60	ctggccctaa	acaggaaggt	caaaaacaac	ccagatcccta	caatttatcc	agtgtctgac	2460
	tggaaatgaca	tcaaatctca	agatgtgatt	ggggagggca	attttggcca	agttcttaag	2520
	gcgcgcacat	agaaggatgg	gttacggatg	gatgctgcca	tcaaaagaat	gaaagaatat	2580

5 gacctccaaag atgatcacag ggacttttgca ggagaactgg aagttctttg taaactttga 2640  
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700  
 gccattgagt acgcgccccca tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag cctgtgtgctg 2760  
 gagacggacc cagcattttgc cattggccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820  
 ctccttcact tcgctgccga cgtggccccg ggcatggact acttgagcca aaaacagttt 2880  
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940  
 gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000  
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060  
 gtatggtcct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120  
 10 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180  
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcgagg gaagccttat 3240  
 gagaggccat catttgccca gatattgggtg tccttaaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300  
 acctacgtga ataccacgct ttatgagaag tttactttat caggaattga ctgttctgct 3360  
 gaagaagcgg cctag 3375  
 15

<210> 10  
 <211> 2409  
 <212> DNA  
 20 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <300>  
 25 <302> beta5 integrin  
 <310> X53002  
 <400> 10

30 nchsnvncvra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60  
 ctccctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120  
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgccc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180  
 cgggtccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240  
 gagatagaga gcccagccag cagcttccat gtctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300  
 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360  
 35 ctccggccccg gtgacaagac caccttccag ctacagggttc gccagggtga ggactatcct 420  
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480  
 cggagccctgg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccgggtg 540  
 ggatttggtt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgagggtac 600  
 cagaccaaatc cgtgcattgg ttacaagttg tttccaaatt gcgtcccctc ctttgggttc 660  
 40 cgccatctgc tgectctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaacacg 720  
 aggtgtctcc tgaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcgacc 780  
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcaactg atttgcgtgt gttcacaaca 840  
 gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900  
 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960  
 45 tcccttgctc tgcttgagga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagtg 1020  
 acaaaaaaacc atttatgtct gtacaagaat tttacagccc tgatacctgg aacaacgggt 1080  
 gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140  
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200  
 actgctacct gccaatgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga ggggtctgaag 1260  
 50 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320  
 acggagctatg tgtttgccct gcggcgggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380  
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc cagggtgcaac 1440  
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgacgcc ccggctacct gggcaccagg 1500  
 tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560  
 55 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtc ctgcttcgag 1620  
 agcgagtgtt gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680  
 aacaagggag tcctctgctc aggccatggc gagtgtcact gcgggggaatg caagtgccat 1740  
 gcaggttaca tcggggacaa ctgttaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800  
 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgccca atgcacggag 1860  
 60 ccgggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccgatgc atgcagacc 1920  
 aagagagatt gcgtcgagtgc cctgtcgtc cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980  
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

gaggctgtgc tatgttttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100  
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtcctcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160  
 cccaacgcca tgaccatcct cctggctgtg gtcggtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220  
 ctcttggtcta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggaggaggtt tgcaaagttt 2280  
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340  
 atctccagc acactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400  
 gtggactga 2409

10 <210> 11  
 <211> 2367  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> beta3 integrin  
 <310> NM000212

20 <400> 11  
 atgcgagcgc ggccgcggcc ccggccgctc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60  
 gcgggcgctg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctcttgccag 120  
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180  
 tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaataccatc 240  
 gagttcccag tgagtgaggc ccgagtacta gaggacaggc cctcagcga caagggctct 300  
 25 ggagacagct ccaggtcac tcaagtcaat cccagagga ttgcactccg gctccggcca 360  
 gatgattcga agaattttctc catccaagtg cggcagggtgg aggattacc tgtggacatc 420  
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgatc tgtggagcat ccagaacctg 480  
 ggtaccaagc tggccaccca gatgcgaaag ctcaccagta acctgcggat tggcttcggg 540  
 gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct ccccaccaga ggccctcgaa 600  
 30 aaccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgcccattg ttggctacaa acacgtgctg 660  
 acgctaactg accagggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720  
 aaccgagatg cccagagggg tggctttgat gccatcatgc aggctacagt ctgtgatgaa 780  
 aagattggct ggaggaatga tgcattcccac ttgctggtgt ttaccactga tgccaagact 840  
 catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900  
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960  
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtga tgaaaatgta 1020  
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagttag ggttctgtcc 1080  
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140  
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200  
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgatgg gactcaagat tggagacag 1260  
 gtgagcttca gcattgaggc caagggtgca ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320  
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgatcgctc aggtcacctt tgattgtgac 1380  
 tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440  
 tttgagtgtg gggatgtgcc ttgtgggctt ggctggctgg gatcccagtg tgagtgtctc 1500  
 45 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc ccggggaggg tcagcccgtc 1560  
 tgcagccagc ggggagagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620  
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680  
 atgtgtcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740  
 ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgctg 1800  
 50 tgcagcgcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860  
 ggggacacct gtgagaagtg cccacacctg ccagatgcct gcaccttta gaaagaatgt 1920  
 gtggagtgtg agaagtttga ccgggagccc tacatgaccg aaaatacctg caaccgttac 1980  
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag cttaaggaca ctggcaagga tgcagtgaat 2040  
 tgtacctata agaattgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100  
 55 ggaaagtcca tctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacctcctg 2160  
 gtggtcctgc tctcagtgat gggggccatt ctgctcattg gccttgccgc cctgtctatc 2220  
 tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg cttaaatttga ggaagaacgc 2280  
 gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340  
 60 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12

<211> 3147  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> alpha v intergrin  
<310> NM0022210

<400> 12  
10 atggccttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggctccc gcggcctccc gcttcttctc 60  
tcgggactcc tgctacctct gtgcccgcgc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120  
tactctggcc ccgagggaag ttacttcggc ttccgcgtgg atttcttcgt gccagcgcg 180  
tcttcccggg tgttcttctc cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240  
gtggaaggag ggcaggtcct caaatgtgac tggctcttcta cccgccgggtg ccagccaatt 300  
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaggatg atccattgga atttaagtcc 360  
catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420  
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctggttgaac atgctttctt 480  
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540  
ggacagggat tttgtcaagg aggatcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600  
20 cttggtggct ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta ttccggatca agtggcagaa 660  
atcgatatcta aatacgacct caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720  
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgtcggagat 780  
ttcaatgggt atggcataga tgactttggt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840  
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900  
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960  
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020  
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080  
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacggttt ggcagtgcca tagctccttt gggagatctg 1140  
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt cgtgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200  
30 ggaattgttt atatcttcaa tgggaagatca acaggcttga acgcagtcct atctcaaatc 1260  
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320  
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtagat 1380  
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctgggtc tgaagtgtac 1440  
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500  
35 tcctgttttt atgttaggtt ctgcttaaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560  
cttaatttcc agtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgagca 1620  
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680  
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740  
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcggttgg attatagaac agctgctgat 1800  
40 acaacaggct tgcaacccat tcttaaccag ttccagcctg ctaacattag tcgacaggct 1860  
cacattctac tgaactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920  
gatagtgtac aaaagaagat ctatatggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980  
gtcagaatc aaggagaagg tgctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040  
gctgatttca tcggggttgt ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100  
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtgta tgtgaccttg gaaacccaat gaaggctgga 2160  
actcaactct tagctgggtc tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220  
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagttgta 2280  
tctcacaaaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagtcct 2340  
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400  
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcattc 2460  
agcaaggcaa tgctccatct tcagtgccct tacaatatata ataataacac tctgttgtat 2520  
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580  
ttgagaatta agatctcatc ttgcaaaaca actgaaaaga atgacacggg tgccgggcaa 2640  
ggtgagcggg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700  
55 actttggggt gtggagttgc tcagtgttgg aagattgtct gccaaagtgg gagattagac 2760  
agaggaaaga gtgcaatctt tcattactgt tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820  
aaagaaaatc agaatcattc ctattctctg aagtctgtct cttcatttaa tgtcatagag 2880  
tttccttata agaattctcc aattgaggat atcaccact ccacattggg taccactaat 2940  
gtcacctggg gcattcagcc agcggccatg cctgtgcctg tgtgggtgat catttttagc 3000  
60 gttctagcag gattgttgc actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060  
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120  
aatgggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13  
<211> 402  
5 <212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)  
10 <310> AF000177  
  
<400> 13  
atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttgggt 60  
ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120  
15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180  
cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttggaa 240  
aaggagagt acacaccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaagg 300  
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360  
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402  
  
<210> 14  
<211> 1923  
<212> DNA  
25 <213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> c-myb  
30 <310> NM005375  
  
<400> 14  
atggcccgaa gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60  
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120  
acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180  
35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240  
cgatggcaga aagtactaaa cctcgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300  
cagagagtga tagagcttgc acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaa 360  
cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420  
gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480  
40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540  
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaagggtc aacaggaagg ttatctgcag 600  
gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660  
atgggttttg ctgaggtctc gcctacagct caactccctg cactggcca gccactgtt 720  
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaac atgtctccag tcatgttcca 780  
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840  
cagagacact ataattgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900  
ctcctaattg caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960  
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020  
gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080  
50 cctgggtccc tacttgaaga aagcgcctcg ccagcaaggc gcatgatcgt ccaccagggc 1140  
accattcttg ataattgttaa gaacctctta gaatttgcag aaacactcca atttatagat 1200  
tctttcttaa acacttccag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260  
tccaccccc tcatgtgtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320  
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccocag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380  
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccatc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440  
tacgttcccc tgaagatgct acctcagaca cctctcctc tagtagaaga tctgcaggat 1500  
gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgcag agtttcaaga aaatggacca 1560  
cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaaacttc 1620  
ttctgtcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680  
60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agtccggtt taatggcacc agcatcagaa 1740  
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggtccct ggagagcccc 1800  
ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcactcctgt gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccgagac gctgggtcatg 1920  
tga 1923

5 <210> 15  
<211> 544  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> c-myc  
<310> J00120

15 <400> 15  
gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgccc accgcccgggc cccggccgctc cctgggtccc 60  
ctcctgcctc gagaaggcca gggcttctca gaggtctggc gggaaaaaga acggagggag 120  
ggatcgcgct gagtataaaa gccgggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180  
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg cgggctaggg tggagagacc gggcgagcag 240  
agctgcgctg cgggcgtcct gggaaggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300  
20 gcccagccct cccgctgac cccagccag cggctccgaa cccttgccgc atccacgaaa 360  
ctttgcccat agcagcgggc gggcactttg cactggaaact tacaacaccc gagcaaggac 420  
gcgactctcc cgacgcgggg aggtattct gccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480  
caggacccgc ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540  
gtag 544

25 <210> 16  
<211> 618  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A1  
<310> NM004428

35 <400> 16  
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60  
cacaccgtct tctggaacag ttcaaattccc aagtcccgga atgaggacta caccatacat 120  
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180  
40 gacgttgcca tggagcagta catactgtac ctgggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240  
cagcccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcgaacc ggcccagtc caagcatggc 300  
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagtgc 360  
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420  
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcaggc ccatgtcaat 480  
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggc 540  
cacagtgtgc ccccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgtctct tccactttctg 600  
ctgttgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <400> 17  
atggcgcccc cgcagcgccc gctgctcccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgcgc 60  
ccgccccttcg cgcgcgccga ggacgcgcgc cgcgcgaact cggaccgcta cgccgtctac 120  
tggaaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggccggggg acgacggcgg gggctacacg 180  
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcaactatg ggcgcgctg 240  
60 ccgcgcggccg agcgcagga gcaactatg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300  
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgtgggagt gcaacgggcc cgcggcgccc 360  
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgcccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480  
cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540  
cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600  
ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

5

<210> 18  
<211> 717  
<212> DNA  
10 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A3  
<310> XM001787

15

<400> 18  
atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc cgtgcgctg gctgccgctg 60  
ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgactg gaacagctcc 120  
aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180  
20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240  
ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300  
gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360  
aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gtcccacgcc 420  
ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480  
25 atgaagggtg tegtctgctg cgctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540  
ctccccagt tcacatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600  
gagaaccctc aggtgcccc a gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660  
cacctgcccc tggccgtggg catcgccctc ttctcatga cgttcttggc ctccctag 717

30

<210> 19  
<211> 606  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

35

<300>  
<302> ephrin-A3  
<310> XM001784

40

<400> 19  
atgcggctgc tgcccctgct gcgactgtc ctctgggccc cgttcctcgg ctccccctcg 60  
cgcggggggt ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaaccc cagggttgcct 120  
cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180  
tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240  
45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgtg ggtgtgtctc 300  
ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360  
ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420  
tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480  
gcccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540  
50 cccagcccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttctgt tctgccaatt 600  
ctgtga 606

55

<210> 20  
<211> 687  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A5  
60 <310> NM001962

<400> 20  
 atgttgcacg tggagatgtt gacgctgggtg tttctgggtgc tctggatgtg tgtgttcagc 60  
 caggaccggt gctccaaggc cgtcgccgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120  
 cccagattcc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatgtt 180  
 5 tttctgcctc actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgtcctctac 240  
 atgggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaaggggt caagagatgg 300  
 gaatgtaacc ggccctcactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaaa attccagctc 360  
 ttcactccct tttctctagg atttgaattc aggccaggcc gagaatattt ctacatctcc 420  
 tctgcaatcc cagataatgg aagaagggtcc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480  
 10 acaaatagct gtatgaaaac tatagggtgt catgatcgtg ttttcgatgt taacgacaaa 540  
 gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatccgcg 600  
 ggcgagaacg cggcacaaaac accaaggata cccagccgcc ttttggcaat cctactgttc 660  
 ctcttggcga tgcctttgac attatag 687

15  
 <210> 21  
 <211> 2955  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20  
 <400> 21  
 atggccctgg attatctact actgtctctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60  
 acgttaaatg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tcctgcgtcc 120  
 ggggtgggaag aagtcagtggt ctacgatgaa aaactgaaca ccatccgcac ctaccagggtg 180  
 25 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat ttggtgctca ccacttcat caaccggcgg 240  
 ggggcccatc gcatctacac agagatgcgc tctactgtga gagactgcag cagcctccct 300  
 aatgtcccag gatcctgcaa ggagaccttc aacttgattt actatgagac tgactctgtc 360  
 attgccacca agaagtcagc cttctgggtc gagggccctt acctcaaagt agacaccatt 420  
 gctgcagatg agagcttctc ccagggtggac tttgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480  
 30 gaagtcagga gctttgggcc tcttactcgg aatgggtttt acctcgcttt tcaggattat 540  
 ggacccgtga tgtctcttct tctgttcogt gtcttcttca aaaagtgtcc cagcatgtgtg 600  
 caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctggtgatt 660  
 gctcggggca catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720  
 aacgggggatg gggaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780  
 35 cctgagaaca gcgtggcatg caaggcttgc cctgcaggga cattcaaggc cagccaggaa 840  
 gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agccgctccc ctgcagaggc gtctccatc 900  
 tgacacctgtc ggaccgggta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgcact 960  
 agcgtcccat caggtccccc caatgtttatc tccatcgtca atgagacgtc catcattctg 1020  
 gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctaaa catcatctgc 1080  
 40 aaaaagtgcg gggcagaccg ccgagctgtg tcccgtgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140  
 ccagggcagc tgggcctgac ggaagtgcgc gtctccatca gcagcctgtg ggccccacac 1200  
 ccctacacct ttgacatcca ggccatcaat ggagtctcca gcaagagtcc ctcccccca 1260  
 cagcacgtct ctgtcaacat caccacaaac caagccgccc cctccaccgt tcccatcatg 1320  
 caccaagtca gtgccactat gaggagcatc acctgtcat ggccacagcc ggagcagccc 1380  
 45 aatggcatca tcctggacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440  
 tcctccatgg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500  
 gtatatgtgg tacaggtgcg tgcccgcact gttgctggct acggcaagt cagtggcaag 1560  
 atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcag agctgaggga gcagctgccc 1620  
 ctgattgtgt gctcggcagc ggccgggggtc gtgttcgttg tgccttgggt ggccatctct 1680  
 50 atcgtctgta gcaggaaacg ggcttatagg aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740  
 cattacagca caggccgagg ctcccagggt atgaagatct acattgaccc cttcacttat 1800  
 gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggaga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860  
 attgaagagg tcatcggagc aggggagttt ggagaagtgt acaagggggcg tttgaaactg 1920  
 ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagacctga aggcagggtg ctcgagagaag 1980  
 55 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggac agttcgacca tcctaaccac 2040  
 cattgcctgg aggtgtgggt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100  
 gagaatgggt cattggattc tttcctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160  
 cttgtgggta tgctcagggg catcgtctgt ggcatgaagt acctggctga gatgaattat 2220  
 gtgcatcggg acctggctgc taggaacatt ctggtcaaca gtaacctggg gtgcaagggt 2280  
 60 tccgactttg gctctcccg ctacctccag gatgacacct cagatcccac ctacaccagc 2340  
 tccttggggg ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400  
 ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460



	ggagagagac	cctattggga	tatgtccaac	caagatgtca	tcaatgccat	cgagcaggac	2520
	taccggctgc	ccccacccat	ggactgtcca	gctgctctac	accagctcat	gctggactgt	2580
	tggcagaagg	accggaacag	ccggccccgg	tttgcgga	ttgtcaacac	cctagataag	2640
	atgatccgga	accgggcaag	tctcaagact	gtggcaacca	tcaccgccgt	gccttcccag	2700
5	cccctgctcg	accgctccat	cccagacttc	acggccttta	ccaccgtgga	tgactggctc	2760
	agcgccatca	aaatgggtcca	gtacagggac	agcttcctca	ctgctggctt	cacctccctc	2820
	cagctgggtca	cccagatgac	atcagaagac	ctcctgagaa	taggcatacac	cttggcaggc	2880
	catcagaaga	agatcctgaa	cagcattcat	tctatgaggg	tccagataag	tcagtcacca	2940
	acggcaatgg	catga					2955
10							
	<210>	22					
	<211>	3168					
	<212>	DNA					
15	<213>	Homo sapiens					
	<400>	22					
	atggctctgc	ggaggctggg	ggccgcgctg	ctgctgctgc	cgctgctcgc	cgccgtggaa	60
	gaaacgctaa	tggactccac	tacagcgact	gctgagctgg	gctggatggg	gcatacctca	120
20	tcagggtggg	aagaggtgag	tggctacgat	gagaacatga	acacgatccg	cacgtaccag	180
	gtgtgcaacg	tgtttgagtc	aagccagaac	aactggctac	ggaccaagtt	tatccggcgc	240
	cgtggcgccc	accgcatcca	cgtggagatg	aagttttcgg	tgcgtgactg	cagcagcatc	300
	cccagcgtgc	ctggctcctg	caaggagacc	ttcaacctct	attactatga	ggctgacttt	360
	gactcggcca	ccaagacctt	ccccaaactg	atggagaatc	catgggtgaa	ggtggatacc	420
25	attgcagccg	acgagagctt	ctcccagggtg	gacctgggtg	gccgcgtcat	gaaaatcaac	480
	accgaggtgc	ggagcttcgg	acctgtgtcc	cgcagcggct	tctacctggc	cttccaggac	540
	tatggcggct	gcactgtccct	catcgccgtg	cgtgtcttct	accgcaagtg	cccccgcatc	600
	atccagaatg	gcgccatctt	ccaggaaacc	ctgtcggggg	ctgagagcac	atcgctgggtg	660
	gctgcccggg	gcagctgcat	cgccaatgcg	gaagaggtgg	atgtacccat	caagctctac	720
30	tgtaacgggg	acggcgagtg	gctggtgccc	atcgggcgct	gcattgtgaa	agcaggcttc	780
	gaggccgttg	agaatggcac	cgtctgccga	ggttgtccat	ctgggacttt	caaggccaac	840
	caaggggatg	aggcctgtac	ccactgtccc	atcaacagcc	ggaccacttc	tgaagggggc	900
	accaactgtg	tctgccgcaa	tggctactac	agagcagacc	tggacccccct	ggacatgccc	960
	tgcacaacca	tccccctcgc	gccccaggct	gtgatttcca	gtgtcaatga	gacctccctc	1020
35	atgctggagt	ggacccctcc	ccgcgactcc	ggaggccgag	aggacctcgt	ctacaacatc	1080
	atctgcaaga	gctgtggctc	gggcccgggt	gcctgcaccc	gctgcgggga	caatgtacag	1140
	tacgcaccac	gccagctagg	cctgaccgag	ccacgcattt	acatcagtga	cctgtgggcc	1200
	cacaccagct	acaccttcga	gatccaggct	gtgaacggcg	ttactgacca	gagccccctc	1260
	tcgcctcagt	tcgcctctgt	gaacatcacc	accaaccagg	cagctccatc	ggcagtgtcc	1320
40	atcatgcatc	aggtgagccg	caccgtggac	agcattaccc	tgtcgtggtc	ccagccagac	1380
	cagcccaatg	gcgtgatcct	ggactatgag	ctgcagtact	atgagaagga	gctcagttag	1440
	tacaacgcca	cagccataaa	aagccccacc	aagacgggtca	ccgtgcaggg	cctcaaagcc	1500
	ggcgccatct	atgtcttcca	ggtgcgggca	cgacccgtgg	caggctacgg	gcgctacagc	1560
	ggcaagatgt	acttccagac	catgacagaa	gccgagtacc	agacaagcat	ccaggagaag	1620
45	ttgccactca	tcatcggtc	ctcgcccgct	ggcctgggtc	tcctcattgc	tgtggttgct	1680
	atcgccatcg	tgtgtaacag	acgggggttt	gagcgtgctg	actcggagta	cacggacaag	1740
	ctgcaacact	acaccagtgg	ccacatgacc	ccaggcatga	agatctacat	cgatcctttc	1800
	acctacgagg	accccaacga	ggcagtgcgg	gagtttgcca	aggaaattga	catctcctgt	1860
	gtcaaaattg	agcaggtgat	cggagcaggg	gagtttgccg	aggtctgcag	tggccacctg	1920
50	aagctgccag	gcaagagaga	gatctttgtg	gccatcaaga	cgctcaagtc	gggctacacg	1980
	gagaagcagc	gccgggactt	cctgagcgaa	gcctccatca	tgggcccagt	cgaccatccc	2040
	aacgtcatcc	acctggaggg	tgctgtgacc	aagagcacac	ctgtgatgat	catcacccag	2100
	ttcatggaga	atggctccct	ggactccctt	ctccggcaaa	acgatgggca	gttcacagtc	2160
	atccagctgg	tgggcatgct	tcggggcatc	gcagctggca	tgaagtacct	ggcagacatg	2220
55	aactatgttc	acctgacact	ggctgcccgc	aacatccctc	tcaacagcaa	cctgggtctgc	2280
	aaggtgtcgg	actttgggct	ctcacgcttt	ctagaggacg	atacctcaga	ccccacctac	2340
	accagtgccc	tgggcggaaa	gatccccatc	cgtgggacag	ccccggaagc	catccagtac	2400
	cggaaagttca	cctcggccag	tgatgtgtgg	agctacggca	ttgtcatgtg	ggaggtgatg	2460
	tcctatgggg	agcggcccta	ctgggacatg	accaaccagg	atgtaatcaa	tgccattgag	2520
60	caggactatc	ggctgcccac	gcccattggac	tgcccagagc	ccctgcacca	actcatgctg	2580
	gactgttggc	agaaggaccg	caaccaccgg	cccaagttcg	gccaaattgt	caacacgcta	2640
	gacaagatga	tccgcaatcc	caacagcctc	aaagccatgg	cgccccctctc	ctctggcatc	2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggctggagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tccgggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tcggggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtctg	tggagggccca	gccactcgcc	aggaggccac	ggggccacggg	aagaaccaag	3000
	cgggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gccgcccgcg	tcgcccgcgc	cggggcttct	gccgctgtct	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgcccgcgc	gctgccgggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccaggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcag	ccagaacaac	tggtctcgca	cgggggtcat	ctggcgccgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaacctct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcccgtggat	gcccggcgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcgag	540
	tttggggcac	tttccaaggc	tggtctctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgcctgcatg	600
	tcgtctcatct	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agaccttcac	tggggcgagg	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcattcccta	acgccgtgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggatgg	tgccctgtggg	tgccctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaa	840
	gagteccagt	gccgcccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggccc	900
	tgccctcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	cgcgcagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcggaca	gtgcctgtac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	cggggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcctc	agcctgtctc	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcgctggg	gcctgtcgga	gcccccgggc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggg	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggccg	tgaatatcac	cacaaaccag	gctgccccgt	ctgaagtggc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggaactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgctccacac	1500
	gtgaccagcc	agtgacgtc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccagggtc	gtgcccgcac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tccccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtggtggctg	tcgtggtcat	cgctatcgct	1740
	tgccctcagga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgctcctg	gaatgaagg	ttatattgac	ccttttacct	acgaggaccc	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gatcgacgtg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggagt	ttggggaagt	gtgccgtggg	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagagggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaaggtgggc	tacaccgaga	ggcagcggcg	ggacttcccta	2040
	agcaggccct	ccatcatggg	tcagtttgat	cacccaata	taatccggct	cgagggcgctg	2100
	gtcaccaaaa	gtcggccagt	tatgatcttc	actgagttca	tggaaaaactg	cgccttgga	2160
	tccttcctcc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggtcatcc	agctgggtggg	catgttgccg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctgggt	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtaaa	cagcaacctg	gtctgcaaa	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttcctgg	aggatgacct	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccatccgg	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgtg	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccgggt	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgctggact	gctgggtgcg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgcccag	cgctcagttc	ggcatgtcac	agccccctct	ggaccgcacg	2760

gtcccagatt acacaacctt cacgacagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820  
cgggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggt ggcccagatg 2880  
acggcagaag acctgctccg tattgggggtc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940  
agcagtatcc aggacatgcy gctgcagatg aaccagacgc tgcctgtgca ggtctga 2997

5

<210> 24  
<211> 2964  
<212> DNA  
10 <213> Homo sapiens

<400> 24  
atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tegtgggccc cagctttgga agagaccctg 60  
ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120  
15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180  
tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacagggtg ggtcccacgg 240  
cggggcgccg tccacgtgta cggcacgctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300  
cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gagcgatgcy 360  
gacacggcca cggccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420  
20 gtggccgcgg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccc agggccaccg gaaggatgaat 480  
gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540  
cagggctgct gcatggccct gctatccctg cactcttctt acaaaaagtg cggccagctg 600  
actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctgggtgt gcccgctggc 660  
ggtagctgcy tgggtggatgc cgtccccgcc cctggccccca gccccagcct ctactgcccgt 720  
25 gaggatggcc agtggggccga acagccgggtc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780  
gcagctgagg ggaacaccaa gtgcccagcc aatagccact ctaacacccat tggatctgcc 900  
ggagaagggt cctgcccagcc atgcccagcc gcacgcacag acccccgggg tgcaccctgc 960  
gtctgccagt gccgcgtcgg ggacttccgg gcacgcacag acccccgggg ctccctgcac 1020  
accacccctc cttcggtctc gccgagcgtg gtttccccgc tgaacggctc ctccctgcac 1080  
30 ctggaatgga gtgccccctt ggagctctgt ggcccgagag acctcaccta cgccctccgc 1140  
tgccgggagt gccgaccggg aggtcctctg ggcctctgcy ggggagacct gacttttgag 1200  
cccggccccc gggaacctgt gtggtgggtc gagggtacg tccggacttc 1260  
acctatacct ttgaggtcac tgcatgaaac ggggtatcct ccttagccac gggggccgct 1320  
ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagagggtac ctctgcagt gtctgacatc 1380  
35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcaccc 1440  
agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggttccagc 1500  
agcgtgcggt tccgaaagac cgcagaaaac cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1560  
gccagctacc tgggtcaggt acgggcgcgc tctgaggccg gctacggggc cttcggccag 1620  
40 gaacatcaca gccagaccca actggtatgag agcgagggtt ggcgggagca gctggccctg 1680  
attgcgggca cggcagtcgt ggggtgtggtc ctggctcctg tggctattgt ggtcgcagt 1740  
ctctgcctca ggaagcagag caatgggagc gaagcagaat attcggacaa acacgcagac 1800  
tatctcatcg gacatggtac taaggtctac atcgacccct tcaactatga agacccta 1860  
gaggtgtgga gggaatttgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagagggt 1920  
attggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggcgccc tcaaggcccc aggggaaga 1980  
45 gagagctgtg tggcaatcaa gacctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtgag 2040  
tttctgagcy aggcctccat catgggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2100  
ggcgtgggtc ccaacagcat gcccgctcatg attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2160  
ctggactcct tctgcggct aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2220  
ctgcggggca tgcctcggg catgcggtac cttgccgaga tgagctacgt ccaccgagac 2280  
50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2340  
ctttcccgat tcttgaggga gaactcttcc gatccccctt acacgagctc cctgggagga 2400  
aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgcc 2460  
agtgatgcct ggagttacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagaggccg 2520  
tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccgggtgccc 2580  
55 ccgccccag actgtccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2640  
cggaatgccc ggccccgctt cccacaggtg gtcagcgccc tggacaagat gatccggaac 2700  
cccgccagcc tcaaaatcgt ggccccggag aatggcgggg cctcacaccc tctcctggac 2760  
cagcggcagc ctactactc agcttttggc tctgtgggcy agtggcttcg ggccatcaaa 2820  
atgggaagat acgaagcccg tttcgcagcc gctggctttg gctccttcga gctggctcagc 2880  
60 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2940  
atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2964  
ggaggaccgg ccccgagta ctga

<210> 25  
 <211> 1041  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> ephrin-B1  
 10 <310> NM004429  
  
 <400> 25  
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggg cgtgtgggcg 60  
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120  
 15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggcttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180  
 gacatcatct gcccccagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240  
 gtgcggcctg agcaggcagc tgctgttagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300  
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360  
 tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420  
 20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacaogcac catgaagatc 480  
 atcatgaagg ttggggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540  
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac aggcccttg tagtcggggc 600  
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660  
 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactcaa ggtggcattg 720  
 25 ttgcggctg tcggtgccgg ttgcgtcact ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780  
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840  
 tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagccagc 900  
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960  
 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc a gacccggcg 1020  
 30 aacatctact acaaggctctg a 1041  
  
 <210> 26  
 <211> 1002  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <400> 26  
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgtctggg gtgttttgat ggttttatgc 60  
 agaactgcga ttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaactcc 120  
 aaatttctac ctggacaagg actggtacta taccacacaga taggagacaa attggatatt 180  
 atttgcccc aagtggactc taaaactggt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240  
 45 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300  
 tgtgccaagc cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360  
 ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420  
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480  
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540  
 50 agacgtccag aactagaagc tgggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600  
 aaaccaaatc cagggtctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660  
 ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgtc 720  
 atcatcatca cgctggtggt cctcttctgt aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780  
 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840  
 55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgctaa ggactgcccga cagcgtcttc 900  
 tgccctcact acgagaaggt cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960  
 atgccccgcg agagcccggc gaacatttac tacaaggctc ga 1002  
  
 60 <210> 27  
 <211> 1023  
 <212> DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 27

```

5 atggggccccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
  gttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggcgaaataag 120
  aggttccagg cagagggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
  ctctgcccc gcccccggcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
  ctgtacctgg taggggggtgc tcagggccgg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
  cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaate tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
  tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
  atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
  gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
  gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctctg 660
15 cccctccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
  ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tgccggagac ggccggccaa gccttcggag 780
  agtcgccacc ctggctcctgg ctccttcggg aggggagggg ctctgggcct ggggggtgga 840
  ggtgggatgg gacctcggga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcggggtggc 900
  ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggta ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
  tga 1023

```

&lt;210&gt; 28

25 &lt;211&gt; 3399

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

30 &lt;302&gt; telomerase reverse transcriptase

&lt;310&gt; AF015950

&lt;400&gt; 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
  gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctgggtgcag 120
  cgccggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctgggtgtg cgtgccctgg 180
  gacgcacggc cggccccgcg cgcctccctc ttccgccagg tgcctgcct gaaggagctg 240
  gtggcccgag tgctgcagag gctgtgcgag cgccggcgca agaactgtct ggccctcggc 300
  ttccgcgctgc tggacggggc ccgcgggggc ccccccagg ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgct ggggctgctg 420
  ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cacctgctgg cagctgcgc gctctttgtg 480
  ctgggtggct ctagctgcgc ctaccaggtg tgccggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
  gccactcagg cccggcccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
  cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
  ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
  aggaacgcgt gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
  gaagccacct ctttgagggt tgcgctctct ggcacgcgc actcccacc atccgtgggc 900
  cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cagctccctg ggacacgcct 960
50 tgtccccggg tgtacgccga gaccaagcac ttcccttact cctcaggcga caaggagcag 1020
  ctgcggccct ccttctact cagctctctg agggccagcc tgactggcg caggaggctc 1080
  gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc cagggtgccc 1140
  cgctgcccc agcgtactg gcaaattgcg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
  gcgcagtgcc cctacggggg gtcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag ccccagggt ctgtggcggc ccccgaggag 1320
  gaggaacacg acccccgctg cctggtgcag ctgctccgc agcacagcag cccctggcag 1380
  gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctggtgc cccaggcct ctggggctcc 1440
  aggcacaacg aacgcgctt cctcaggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
  gccaagctct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tcggggactg cgcttggtg 1560
60 cgcaggagcc cagggggttg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
  ctggccaagt tctgcactg ctgtacgtcg tcgagctgct caggctcttc 1680
  ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct tttctaccg gaagagtgtc 1740

```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800  
 ctgtcgggaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860  
 ctccgcttca tccccaagcc tgacgggctg cgcccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920  
 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgctc tcacctcgag ggtgaaggca 1980  
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcggggc cgccgccccg gcctcctggg cgctctgtg 2040  
 ctgggcctgg acgatatcca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcgggcccag 2100  
 gacccgcccgc ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160  
 cccagggaca ggctcacgga ggatcatgcc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220  
 gtgcgtcggg atgccgtggg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggcttcaag 2280  
 10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagtctgt ggctcacctg 2340  
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacgcagc agagctcctc cctgaatgag 2400  
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttccca cgttcatgt gccaccacgc cgtgcgcctc 2460  
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgagg gctccatcct ctccacgctg 2520  
 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcggggac 2580  
 15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttgggta cacctcacct caccacgcg 2640  
 aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggg gtccctgagt atggctgcgt ggtgaacttg 2700  
 cggaagacag tgggtgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760  
 cagatgccgg cccacggcct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820  
 gagggtgcaga gcgactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880  
 20 aaccgcggtc tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940  
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgag gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000  
 atctacaaga tcctcctgct gcaggcgtag aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060  
 tttcatcagc aagtttggaa gaaccccaca ttttccctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120  
 tcctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtctggg ggccaagggc 3180  
 25 gccgcgggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240  
 aagctgactg gacaccgtgt cacctacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300  
 acgcagctga gtcggaagct cccggggagc acgtgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360  
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30  
 <210> 29  
 <211> 567  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35  
 <300>  
 <302> K-ras  
 <310> M54968

40  
 <400> 29  
 atgactgaat ataaacttgt ggtagtggga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60  
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgac caacaataga ggattcctac 120  
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcagg 180  
 caagaggagt acagtgcagt gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240  
 45 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300  
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360  
 ccttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaattcct 420  
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480  
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540  
 50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

<210> 30  
 <211> 3840  
 55 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> mdr-1  
 60 <310> AF016535

<400> 30

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtgggg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtggttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atrtagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcattgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	atttgtgctg	gggtgctggg	tgctgcttac	attcaggttt	cattttgggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctggtttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atrtacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtctctg	ttcttggaact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgtg	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatatct	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggcttgaaac	tgaagggtga	gagtgggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaaa	cagtggtgtg	gggaagagca	caacagttca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacga	gggatgggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggg	gtgggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccctatgac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	acccctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggg	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagtc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcaggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggctcgacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctgggttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaat	catgatgaac	tcatgaaaga	gaaaggtatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaattgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccctttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttgttgggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggctctg	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactattt	gtttctagcc	2280
	cttggaatta	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacattttg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcgggt	cagatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaagggc	tataggttcc	aggcttgctg	taattacca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatgggt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagtgtgtg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaactttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	agggtaccata	cagaaaactct	ttgaggaaaag	cacacatctt	tgggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttggttg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaactatcag	cagccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgcagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgcc	gaacacattg	gaaggaaaatg	tcacattttg	tgaagtgtga	3120
	ttcaactatc	ccaccgcacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggagagcac	agtgggtccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggga	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgggca	cacttgggca	tcgtgtocca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtgggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaggag	gccaaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttgtt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtggtggtgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780  
gcacagaaa gcatctatcttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31  
<211> 1318  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)  
<310> XM009232

<400> 31  
15 atggggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60  
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120  
ctgggacagg acctctgcag gaccacgata gtgcgcttgt gggaaagaagg agaagagctg 180  
gagctggttg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggacctt gagctatcgg 240  
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300  
20 ggcaactctg gccgggctgt cactattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360  
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420  
gaagaacagt gcctggatgt ggtgacccac tggatccagg aagggtgaaga agggcggtcca 480  
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggt ctccaatggt 540  
ttccacaaca acgacacctt ccacttccctg aaatgctgca acaccacca atgcaacgag 600  
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660  
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720  
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact caggaaccga aaaaccaaag ctatatggtg 780  
agaggtgtg caaccgcctc aatgtgcca catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840  
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900  
30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgcc atctcagcct caccatcacc 960  
ctgctaata ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020  
cctctctgcc ctggtggat ccgggggacc ccttggcct tccctcggct cccagcccta 1080  
cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140  
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200  
35 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgt tgccgctgtt gtgtgtgtgt 1260  
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

<210> 32  
40 <211> 636  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
45 <302> Bak  
<310> U16811

<400> 32  
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60  
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120  
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180  
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240  
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagttcc agacctgtt gcagcacctg 300  
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360  
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tgggtaccg tctggcccta 420  
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgacctgct cgtggctgac 480  
ttcatgctgc atcactgcat tgcccggctg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540  
ctgaacttgg gcaatggtcc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgtgt 600  
60 ggccagtttg tggtacgaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33



```

<211> 579
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5  <300>
   <302> Bax alpha
   <310> L22473

   <400> 33
10  atggacgggt ccggggagca gcccagaggg gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
    aagacagggg cccttttgct tcaggggtttc atccaggatc gagcaggggc aatggggggg 120
    gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
    gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
    gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
15  tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
    gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
    ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
    ctctctctct actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
    ctccaccgct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

   <210> 34
   <211> 657
   <212> DNA
25  <213> Homo sapiens

   <300>
   <302> Bax beta
   <310> L22474

30  <400> 34
    atggacgggt ccggggagca gcccagaggg gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
    aagacagggg cccttttgct tcaggggtttc atccaggatc gagcaggggc aatggggggg 120
    gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
35  gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
    gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
    tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
    gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
    ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
40  ctctctcaagc ctctcacc cccaccgcgc gccctcacca ccgccctgc cccaccgtcc 540
    ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgcct 600
    ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt ttctcttacg tgtctga 657

45  <210> 35
    <211> 432
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

50  <300>
    <302> Bax delta
    <310> U19599

    <400> 35
55  atggacgggt ccggggagca gcccagaggg gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
    aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgccg tggacacaga ctccccccga 120
    gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggcccg 180
    gttgtgcgcc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccagggtg 240
    ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgttg 300
60  ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggctcctct cctactttgg gacgcccacg 360
    tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
    aagatgggct ga 432

```

5 <210> 36  
 <211> 495  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> Bax epsolin  
 10 <310> AF007826  
  
 <400> 36  
 atgggacgggt ccgggggagca gccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 15 gaggcaccgc agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180  
 gagtgtctca agcgcacg cgacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc ccccagagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgccctt tctactttgc cagcaaaactg 360  
 gtgtctcaagg ctggcggtgaa atggcggtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420  
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480  
 aggtgccgga actga 495  
  
 <210> 37  
 25 <211> 582  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> bcl-w  
 30 <310> U59747  
  
 <400> 37  
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60  
 35 aagctgaggg agaaggggta tgtctgtgga gctggccccc gggagggccc agcagctgac 120  
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgcgtt ccggcgaccc 180  
 ttctctgatc tggcggctca gctgcagtgt accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240  
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300  
 gtctttgggg ctgcaactgt tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggga 360  
 40 caagtgcagg atggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420  
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcg 480  
 cgtctgcggg aggggaactg ggcacagtg aggcagtg tgacgggggc cgtggcactg 540  
 ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582  
  
 45 <210> 38  
 <211> 2481  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> HIF-alpha  
 <310> U22431  
  
 55 <400> 38  
 atggagggcg ccggcggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60  
 aagctctgag atgcagccag atctcggcga agtaaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120  
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcac ttgataaggc ctctgtgatg 180  
 aggcttacca tcagctatct gcgtgtgagg aaacttcttg atgctgggtga tttggatatt 240  
 60 gaagatgaca tgaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttggg tggttttgtt 300  
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacattttctg ataattgtgaa caaatacatg 360  
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagcct ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtggt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatattgagcc agaagaactt ttaggccgct caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gaccaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtagtggt gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
cttaaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaactt aagaaggaaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaact 1260
15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctaccccaac 1320
gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcggatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaaccatttt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaata ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagt ccacatcatc accatataga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctacccaaac agagcaggaa aaggagtcat agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttctctgag aagaactaaa tccaaaagata ctagctttgc agaattgctc gagaaagcga 2160
30 aaaaatggaac atgatgggtc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttaa taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctatatac aggcagcaga aacctactgc aggggtaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaactg a
2481

```

```

<210> 39
<211> 481
40 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> ID1
45 <310> X77956

```

```

<400> 39
atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgccgcgg gcccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcagcggg tgcgggcgag gtgggtgcgt gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggcccga 360
gggctgccgg tccgggtccc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55 gagggggcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggg gaaaaaaaaa 480
a
481

```

```

<210> 40
60 <211> 110
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>  
<302> ID2B  
<310> M96843

5

<400> 40  
tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctggttgac caccgcctgg 60  
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41  
<211> 486  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15

<300>  
<302> ID4  
<310> Y07958

20

<400> 41  
atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcgaagg cgccgctcggg ctgcggcgggc 60  
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120  
gcggcgggcg cgggcggggc agcgcgctgt aaggcgggcg aggcggcggc cgacgagccg 180  
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240  
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tctcgactac 300  
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg cacccgggcc tgctgaggca gccaccaccg 360  
ccgcgcgcgc cacaccacc ggccggggacc tgtccagccg cgccgcccgc gaccccgctc 420  
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480  
cgctga 486

30

<210> 42  
<211> 462  
<212> DNA  
35 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> IGF1  
<310> NM000618

40

<400> 42  
atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttattttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60  
aaggtgaaga tgcacacccat gtcctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120  
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180  
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac aggggatggc 240  
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300  
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360  
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420  
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43  
<211> 591  
<212> DNA  
55 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> PDGFA  
<310> NM002607

60

<400> 43  
atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgagggtgatc gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120  
atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttcttttgac 180  
accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagaaa gcggccccctg 240  
cccattcggga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300  
5 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gaccccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360  
cccccgtagc tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420  
cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aagggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480  
aagccaaaat taaaagaagt ccagggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540  
accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgagggtg a 591  
10  
<210> 44  
<211> 528  
<212> DNA  
15 <213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> PDGFRA  
<310> XM003568  
20  
<400> 44  
atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatgggtgaa atgctggaac 60  
agtgaagccg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120  
cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgaacct 180  
25 cctgctgtgg caccgatgctg tgtggactca gacaatgcac acattgggtg cactacaaa 240  
aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtgggtctgg atgagcagag actgagcgtc 300  
gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360  
ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420  
agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480  
30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tccgtgaa 528  
  
<210> 45  
<211> 1911  
35 <212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> PDGFRB  
40 <310> XM003790  
  
<400> 45  
atgcggcttc cgggtgcgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60  
45 ctccctgttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120  
gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180  
gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240  
ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300  
accacaaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360  
ccagatccca ccgtgggctt cctccctaat gatgccgagg aactattcat ctttctcagc 420  
50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480  
cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540  
ggatcttttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600  
tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660  
gtgcagactg tgggtccgcca ggggtgagaac atcacccctca tgtgcattgt gatcgggaat 720  
55 gaggtgggtca acttcagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780  
gtgactgact tctcttggga tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840  
gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacct 900  
caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960  
gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020  
60 gaggcctacc caccgccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcacctt gggcgactcc 1080  
agcgtctggc aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccgggta tgtgtcagag 1140  
ctgacactgg ttcgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

```

gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtg 1260
gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
ctgcccggcca cgtgctgtggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
5 acgtactggg agggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctgtc gcagcacgtg 1500
gatcgggccac tgtcgggtgcg ctgcacgctg cgcaacgctg tgggccagga cagcgaggag 1560
gtcatcgttg tgccacactc cttgcccttt aagggtggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
ctggtggtgc tcaccatcat ctccctttatc atctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
10 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800
gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tggaggaggc cagggttcat 1860
ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggcgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
    <211> 1176
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20 <300>
    <302> TGFbeta1
    <310> NM000660

    <400> 46
25 atgccgccct ccgggctgcg gctgctgccg ctgctgtctac cgctgctgtg gctactggtg 60
   ctgacgcctg gccgcgcggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
   gtgaagcgga agcgcacatcga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
   agccccccga gccaggggga ggtgccgcgc ggcccgctgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
   tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
30 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaaccca caacgaaatc 360
   tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
   cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgctgtc gctgaggagg 480
   ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
   cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgactcgc cagagtgggt atcttttgat 600
35 gtcaccggag ttgtgcccga gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
   agcgccact gtcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
   actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
   ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgccgagcc 840
   ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgtcg gcagctgtac 900
40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
   aacttctgcc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggtc 1020
   ctggccctgt acaaccagca taaccgggga gctcggcg cgccgtgctg cgtgccgcag 1080
   gcgctggagc cgtgcccac cgtgtactac gtgggcccga agcccaaggg ggagcagctg 1140
   tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

45
    <210> 47
    <211> 1245
    <212> DNA
50 <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> TGFbeta2
    <310> NM003238

55
    <400> 47
   atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcac tggtcacggt cgcgctcagc 60
   ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
   cgcgggcaga tcctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcctgagccc 180
60 gaggaagtcc tcccggaggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
   aaggcgagcc ggagggcggc cgctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
   aaggagggtt acaaaataga catgccgccc ttcttcccct ccgaaaatgc catcccgcgc 360

```

actttctaca gaccctactt cagaattgtt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420  
 gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtctttcgtt tgcagaaccc aaaagccaga 480  
 gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540  
 5 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600  
 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660  
 aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatcca 720  
 aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggtattg atggcacctc cacatatacc 780  
 agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaa acagtgggaa gacccacat 840  
 10 ctcttgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagacca cggcggaag 900  
 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960  
 ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaat ggatacacga acccaagggg 1020  
 tacaatgcc aactctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080  
 agcagggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140  
 gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200  
 15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

<210> 48  
 <211> 1239  
 20 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> TGFbeta3  
 25 <310> XM007417

<400> 48  
 atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggtg gtcttgcccc tgctgaactt tgccacggtc 60  
 agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120  
 30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctgaggtcca ccagccccc tgagccaacg 180  
 gtgatgacct acgtccccta tcaggtcctg gccctttaca acagcaccg ggagctgctg 240  
 gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300  
 tatgccaaag aaatccataa attogacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360  
 gctgtctgcc cttaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctgagtgag 420  
 35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgcgggtgcc caaccccgag 480  
 tctaagcgga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttcgccaga tgagcacatt 540  
 gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgccacac ggggactgc cgagtggctg 600  
 tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660  
 ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga taccctggaa 720  
 40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780  
 cgtggagatc tggggcgcc caagaagcag aaggatcacc acaacctca tctaactctc 840  
 atgatgattc cccacaccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900  
 gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960  
 tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020  
 45 gccaaacttct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080  
 gtgctgggac tgtacaacac tctgaacctt gaagcatctg cctcgccctg ctgctgccc 1140  
 caggacctgg agccctgac catcctgtac tatgttggga ggaccccaa agtggagcag 1200  
 ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

50 <210> 49  
 <211> 1704  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

55 <300>  
 <302> TGFbetaR2  
 <310> XM003094

60 <400> 49  
 atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60  
 gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120





	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttgagg	atgttgaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaa	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgcccctc	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgc	tgctgccaca	accagtgtgc	tgagggtgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccaggggca	aatacagctt	tgggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	ggtattgggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtgg	cgatctccac	atcctgcccg	tggtatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	ctgaaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgacgtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataatth	caggaaacaa	aaatthgtgc	tatgcaata	caataaaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacaaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtgtc	tccccgagg	gctgctgggg	cccgaggccc	1560
	agggactcgc	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgctgga	caagtgcag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtthgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaac	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgccg	gccatgtgtg	ccactgtgc	1860
	catocaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctt	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tctcttctgt	gctgggtggg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgtgtcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaaat	gctgggcttc	2160
	ggtgcgttcg	gcacgggtga	taagggaact	tggtatccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtcgcta	tcaagggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcatc	2340
40	tgcttcacct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtagc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaagg	gcatgaacta	cttggaggag	cgctcgttgg	tgacccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtggc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaattht	acacagaatc	tatacccacc	agagtgtgtg	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggtgatag	acgcagatag	tcgccccaa	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctacctgttc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatgggat	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggcttct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgccct	gactgaggac	3240
55	agcatagagc	acaccttctc	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtctggc	ctgtgcagaa	tctgtcttat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcggccagc	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccca	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgcacaaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52  
<211> 3768  
<212> DNA  
5 <213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> ERBB2  
<310> NM004448  
10  
  
<400> 52  
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg cctctcttgc ccccgagacc 60  
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccag 120  
acccacctgg acatgtctcc ccacctctac cagggtctgc aggtggtgca gggaaacctg 180  
15 gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg 240  
cagggtctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300  
attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360  
gaccgcctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420  
cagcttctgaa gcctcacaga gatcttga aa ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480  
20 ctctgtctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540  
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gctgcccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600  
ggctcccgtg gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgag cactgtctgt 660  
gccgtgtggc gtgcccgtg caaggggcca ctgcccactg actgctgcca tgagcagtg 720  
gctgcccgtg gcacgggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780  
25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga cacgtttgag 840  
tccatgcccc atcccagagg ccggtataca ttccggccca gctgtgtgac tgcctgtccc 900  
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcaccctcg tctgccccct gcacaaccaa 960  
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020  
gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgccaat 1080  
30 atccaggagt ttgtggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140  
tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200  
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260  
gacctcagcg tcttcagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320  
tactcgtgta ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380  
35 ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacaccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440  
ccctgggacc agctcttctg gaaccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500  
gaggacgagt gtgtgggcga gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560  
tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtgc 1620  
gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc ccaggaggat atgtgaatgc caggcactgt 1680  
40 ttgccgtgcc accctgagtg tcagcccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740  
gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgtgc 1800  
cccagcgtg tgaaacctga cctctctctac atgcccactt ggaagtcttc agatgaggag 1860  
ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920  
ggctgcccgg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tcgtctctgc ggtgggtggc 1980  
45 attctgctgg tctgtggtctt gggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040  
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100  
acacctagcg gagcagtgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160  
aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220  
cctgatgggg agaattgtga aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280  
50 cccaaagcca acaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctgggtg gggctcccca 2340  
tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400  
atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc gggacgcctt gggctcccag 2460  
gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520  
ctcgtacaca gggacttggc cgctcggaac gtgctggtca agagtccaa ccatgtcaaa 2580  
55 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640  
gggggcaagg tgcccatcaa gtggagtcca ctggagtcca ttctccgccc gcggttcacc 2700  
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760  
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820  
ctgccccagc ccccactctg caccattgat gtctacatga tcatgggtcaa atgttggatg 2880  
60 attgactctc aatgtcggcc aagattccgg gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940  
agggaccccc agcgttttgt ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc cagtcccttg 3000  
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

		gaggagtatc	tggtagccca	gcagggtctc	tctgtgtccag	accctgcccc	gggcgtgtggg	3120
		ggcatggtcc	accacaggca	ccgcagctca	tctaccagga	gtggcggttg	ggacctgaca	3180
		ctagggcttg	agccctctga	agaggaggcc	cccaggtctc	cactggcacc	ctccgaaggg	3240
		gctggctccg	atgtatttga	tggtgacctg	ggaatggggg	cagccaaggg	gctgcaaagc	3300
5		ctccccacac	atgaccccag	ccctctacag	cggtagactg	aggaccccac	agtaccctcg	3360
		ccctctgaga	ctgatggcta	cgttgcccc	ctgacctgca	gccccagcc	tgaatatgtg	3420
		aaccagccag	atgttcggcc	ccagccccct	tcgccccgag	agggccctct	gcttgetgcc	3480
		cgacctgctg	gtgccactct	ggaaaggggc	aagactctct	ccccagggaa	gaatgggggtc	3540
		gtcaaagacg	tttttgctt	tgggggtgcc	gtggagaacc	ccgagtactc	gacaccccag	3600
10		ggaggagctg	ccctcagacc	ccacctcctc	cctgccttca	gccagcctt	gacacaacctc	3660
		tattactggg	accaggaccc	accagagcgg	ggggctccac	ccagcacctt	caaaggggaca	3720
		cctacggcag	agaaccacaga	gtacctgggt	ctggacgtgc	cagtgtga		3768
15	<210>	53						
	<211>	1986						
	<212>	DNA						
	<213>	Homo sapiens						
20	<300>							
	<302>	ERBB3						
	<310>	XM006723						
	<400>	53						
25		atgcacaact	tcagtgtttt	ttccaatttg	acaaccattg	gaggcagaag	cctctacaac	60
		cggggcttct	cattgttgat	catgaagaac	ttgaatgtca	catctctggg	cttccgatcc	120
		ctgaaggaaa	ttagtgctgg	gcgtatctat	ataagtgcc	ataggcagct	ctgctaccac	180
		cactctttga	actggaccaa	ggtgcttcgg	gggcctacgg	aagagcgact	agacatcaag	240
		cataatcggc	cgcgcagaga	ctgcgtggca	gagggcataag	tgtgtgacct	actgtgctcc	300
30		tctgggggat	gctggggccc	aggccctggt	cagtgtctgt	cctgtcgaaa	ttatagccga	360
		ggaggtgtct	gtgtgaccca	ctgcaacttt	ctgaatgggg	agcctcgaga	atttgcccat	420
		gaggccgaat	gcttctcctg	ccacccgaa	tgccaaccca	tggagggcac	tgccacatgc	480
		aatggctcgg	gctctgatac	ttgtgtctca	tgtgcccatt	ttcgagattg	gccccactgt	540
		gtgagcagct	gcccccatgt	agtcctaggt	gccaaaggcc	gatacttggg	gtaccacgat	600
35		gttcagaatg	aatgtcggcc	ctgccatgag	aactgcacc	aggggtgtaa	aggaccagag	660
		cttcaagact	gtttaggaca	aacactgggt	ctgatcggca	aaacccatct	gacaatggct	720
		ttgacagtga	tagcaggatt	ggtagtgatt	ttcatgatgc	tgggcggcac	ttttctctac	780
		tggcgtgggc	gccggattca	gaataaaaag	gctatgaggg	gatacttggg	acggggtgag	840
		agcatagagc	ctctggacc	cagtgagaag	gctaacaaag	tcttggccag	aatcttcaaa	900
40		gagacagagc	taaggaaagt	taaagtgtct	ggctcgggtg	tctttggaac	tgtgcacaaa	960
		ggagtgtgga	tccttgaggg	tgaatcaatc	aagattccag	tctgcattaa	agtcattgag	1020
		gacaagagtg	gacggcagag	ttttcaagct	gtgacagatc	atatgtgtgc	cattggcagc	1080
		ctggaccatg	cccacattgt	aaggctgctg	ggactatgcc	cagggtctatc	tctgcagctt	1140
		gtcactcaat	atttgcctct	gggttctctg	ctggatcatg	tgagacaaca	ccgggggggca	1200
45		ctggggccac	agctgctgct	caactgggga	gtacaaattg	ccaaggggaat	gtactacctt	1260
		gaggaaacatg	gtatggtgca	tagaaacctg	gctgcccgaa	acgtgctact	caagtcaacc	1320
		agtcagggtc	aggtggcgca	ttttggtgtg	gctgacctgc	tgccctctga	tgataagcag	1380
		ctgctataca	gtgaggccaa	gactccaatt	aagtggatgg	cccttgagag	tatccacttt	1440
		gggaaataca	cacaccagag	tgatgtcttg	agctatggtg	tgacagtttg	ggagtgtgat	1500
50		accttcgggg	cagagcccta	tgcagggcta	cgattggctg	aagtaccaga	cctgctagag	1560
		aagggggagc	ggttggcaca	gccccagatc	tgcacaaattg	atgtctacat	ggtgatggct	1620
		aagtgttga	tgattgatga	gaacattcgc	ccaaccttta	aagaactagc	caatgagttc	1680
		accaggatgg	cccagacccc	accacgggat	ctggctcata	agagagagag	tgggcctgga	1740
		atagcccctg	ggccagagcc	ccatgggtctg	acaaacaaga	agctagagga	agtagagctg	1800
55		gagccagaac	tagacctaga	cctagacttg	gaagcagagg	aggacaacct	ggcaaccacc	1860
		acactgggct	ccgcctcag	cctaccagtt	ggaacactta	atcggccacg	tgggagccag	1920
		agccttttaa	gtccatcatc	tggatacatg	cccatgaacc	agggtaatct	tgggggttctt	1980
</								

<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
5 <302> ERBB4  
<310> XM002260

<400> 54  
10 atgatgtacc tggagaagaa acgactcggt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60  
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120  
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180  
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240  
tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300  
gattttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360  
15 atggtcatgg tcaaattgtt gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaactg 420  
gctgctgagt ttccaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagtatt tcagggtgat 480  
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540  
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc ttccaacatc 600  
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660  
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720  
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780  
gctcctgtgg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840  
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900  
gacccaccgc tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggtac 960  
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacia gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020  
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga ataccacaat 1080  
gcacccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140  
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tacctgaaga acaacatact gtcaatgccca 1200  
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260  
30 agcacccctc agcacccaga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320  
aatgggcgga tcgggcctat tgtggcagat aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380  
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55  
<211> 627  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

40 <300>  
<302> FGF10  
<310> NM004465

<400> 55  
45 atgtggaat ggatactgac acattgtgcc tcagccttcc cccacctgcc cggctgctgc 60  
tgctgctgct ttttgttget gttcttgggt tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120  
ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctctctcct 180  
tccagcgctg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240  
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300  
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcgaggtt 360  
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420  
tatggctcaa agaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaaatga 480  
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540  
aatggaaaaa gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600  
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

60 <210> 56  
<211> 679  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGF11  
<310> XM008660

5 <400> 56  
aatggcgcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agccccgggg 60  
cagccggcgg gtgtcggcgc agcggcgcgt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120  
gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaaggt ggcactgtgc ggggggcggc ccgcgcggcc 180  
ggaccgcggc cgggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240  
10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300  
cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360  
gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagttcgc cgcatttcac 420  
agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480  
tctctaccgc cagcgtcggt ctggccgggc ctggtacctc ggccctggaca aggagggcca 540  
15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccactttc tgcccaagct 600  
cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660  
cagteccccct gccccctga 679

20 <210> 57  
<211> 732  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

25 <300>  
<302> FGF12  
<310> NM021032

<400> 57  
30 atggctgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60  
agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120  
tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180  
ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggtt attcagccag 240  
cagggatact tcctgcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300  
35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360  
gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420  
ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480  
tccacactgt accgccagca agaatcaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540  
ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600  
40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660  
ggcggttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720  
gattcaacat ag 732

45 <210> 58  
<211> 738  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> FGF13  
<310> XM010269

<400> 58  
55 atggcgggcg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60  
aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120  
aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180  
agaccagagc ctcaacttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggtaccac 240  
ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300  
60 ctgtttaaac tcctccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaacaa 360  
ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420  
tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaatat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540  
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600  
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660  
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720  
 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59  
 <211> 624  
 10 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF16  
 15 <310> NM003868

<400> 59  
 atggcagagg tggggggcgt ctctgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60  
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctggggcaa 120  
 20 atcgagggga agctgcagcg tggctcaccg acagacttcg ccacactgaa ggggatcctg 180  
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcagc 240  
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttccggaatcc tggagtattat cagcctggct 300  
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360  
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420  
 25 gaaaactggt acaacaccta tgctcaccg ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480  
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540  
 cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600  
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60  
 <211> 651  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35 <300>  
 <302> FGF17  
 <310> XM005316

40 <400> 60  
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60  
 tgtcaaactc agggggagaa tcaccgctct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120  
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccaact ctacagcagg 180  
 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcactc ccgccaccgc cgaggacggc 240  
 45 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300  
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360  
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420  
 ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggcccccgc 480  
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540  
 50 ggccagctgc ccttcccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600  
 gccccaccc gccggaccaaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61  
 <211> 624  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> FGF18  
 <310> AF075292

<400> 61  
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60  
 caggtacagg tgctgggttc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120  
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180  
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgccgcgg cgaggatggg 240  
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacacctcg gtagtcaagt cgggatcaag 300  
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360  
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcata gagaagggtc tggagaacaa ctacacggcc 420  
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480  
 10 aagggcccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540  
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600  
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62  
 <211> 651  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> FGF19  
 <310> AF110400

<400> 62  
 25 atgcgagcgg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60  
 gccggggcgc ccctcgccct ctccggacgg gggcccccacg tgcaactacgg ctggggcgac 120  
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttctctg 180  
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240  
 gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcgggtac 300  
 30 ctctgcatgg gcgccgacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcggg ggaagactgt 360  
 gctttcggag aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420  
 ctcccggctc ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480  
 ccactctctc atttctgccc catgctgccc atgggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540  
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacccattt 600  
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

<210> 63  
 <211> 468  
 40 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 63  
 45 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60  
 gggaaattaca agaagcccaa actcctctac thtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120  
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180  
 ctcaagtgcg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240  
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300  
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360  
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420  
 ggccagaaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

<210> 64  
 55 <211> 636  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 60 <302> FGF20  
 <310> NM019851

<400> 64  
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60  
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120  
 5 aggagcgcgg cggagcggag cgcgcgcggc gggccggggg ctgcgcagct ggcgcacctg 180  
 cacggcatcc tgcgcgcggc gcagctctat tgccgcaccg gcttcacact gcagatcctg 240  
 cccgacggca gcgtgcaggc caccgcgcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300  
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agagggtgtg acagtggctc ctatccttga 360  
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catcttttag 420  
 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480  
 10 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540  
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600  
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65  
 <211> 630  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> FGF21  
 <310> XM009100

25 <400> 65  
 atggactcgg acgagaccgg gttcagacac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggg 60  
 cttctgctgg gagcctgccg ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120  
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg ccagcagac agaagcccac 180  
 ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240  
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactt tgggagtcaa gacatccagg 300  
 30 ttctgtgctg agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360  
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420  
 ggccctccgc tgcacctgcc agggacaacag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480  
 ccagctcgct tcttgcact accaggcctg cccccgcac tcccgagacc acccggaatc 540  
 ctggccccc agcccccca tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggg gggaccctcc 600  
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 636

40 <210> 66  
 <211> 513  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45 <300>  
 <302> FGF22  
 <310> XM009271

50 <400> 66  
 atgcgcggcc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgggggc gccggacgcc 60  
 gcgggaaccc cgagcgcgtc gcggggaccg cgagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120  
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgct gcgtggatcc cggcgccgcg 180  
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240  
 gtgggcgtcg tggcatcaaa agcagtgctc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcccg 300  
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttcgggga gcgcacgaa 360  
 gagaacggcc acaacaccta cgcctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420  
 55 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacctg 480  
 tccgcccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

60 <210> 67  
 <211> 621  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens



<300>  
<302> FGF4  
<310> NM002007

5

<400> 67  
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60  
gcgccttggg cgggcccagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacg cagctggag 120  
gcccagctgg agcggcgcctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgcccgtg 180  
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240  
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacggtt tccacctcca ggcgctcccc 300  
gacggccgca tcggcgggcg gcacggcgac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360  
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420  
agcaagggca agctctatgg ctccgcccctt ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480  
15 ctcccttccc acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt acccgggcat gttcatcgcc 540  
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtggt cgcccaccat gaaggtcacc 600  
cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68  
<211> 597  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

25 <300>  
<302> FGF6  
<310> NM020996

<400> 68  
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60  
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgccttgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120  
tcgaggggct ggggcaacct gctgtccagg tctcgcgcgg ggctagctgg agagattgcc 180  
ggggtgaact gggaaagtgg ctatttggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240  
aacgtgggca tcggctttca cctccaggtg ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300  
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360  
tttgagtgga gaagtgcctt cttcgttgcc atgaacagta aagggaagatt gtacgcaacg 420  
cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480  
tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgcccctga gcaaatacgg acgggtaaa 540  
cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69  
<211> 150  
<212> DNA  
45 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGF7  
<310> XM007559

50

<400> 69  
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60  
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120  
tggaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70  
<211> 628  
<212> DNA  
60 <213> Homo sapiens

<300>

&lt;302&gt; FGF9

&lt;310&gt; XM007105

&lt;400&gt; 70

```
5 gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgtg caggatgcgg taccgttttg 60
  gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc ggttttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120
  cgaagcaggg gggctcccca ggggacccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
  tctcaggcgg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
  tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300
10 agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtgga ctctacctcg ggatgaatga 360
  gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccacaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
  cgaagaaaaa tgggtataata cgtactcatc aaacctatat aagcacgtgg acaactggaag 480
  gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
  gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaaag tacctgaact 600
15 gtataaggat attctaagcc aaagttaga                                     628
```

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 2469

20 &lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; FGFR1

25 &lt;310&gt; NM000604

&lt;400&gt; 71

```
atgtggagct ggaagtgcct cctcttcttg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
30 gagtccttcc tgggtccaccc cgggtgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
  gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240
  atcacagggg agggaggtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300
  tgcgtaacca gcagccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
  gctctcccct cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
35 acagataaca ccaaaccaaa ccgtatgccc gtagctccat attggacatc ccagaaaaag 480
  atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagttcaa atgcccttcc 540
  agtgggaccc caaacccac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaagaatt caaacctgac 600
  cacagaattg gaggctacaa ggtccgttat gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660
  gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720
40 cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tcccctcacc ggccatcct gcaagcaggg 780
  ttgcccgcca acaaaacagt gccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taaggtgtac 840
  agtgaccgcg agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
  ggccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
  aaagagatgg aggtgcttca cttaaagaaat gtctcctttg aggacgcagg ggagtatacg 1020
45 tgcttgccgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080
  gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgccctgt acctggagat catcatctat 1140
  tgacaggggg ccttctctat ctctgcctg gtggggtcgg tcatcgtcta caagatgaag 1200
  agtggtagca agaagagtga cttccacagc agatggctg tgcaaacgct ggccaagagc 1260
  atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
50 gttcttcttg ttcggccatc acggctctcc tccagtggga ctccatgct agcaggggtc 1380
  tctgagtatg agcttccga agacctcgc tgggagctgc ctccggacag actggtctta 1440
  ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg cagggtggtg tggcagaggg tatcgggctg 1500
  gacaaggaca aaccaaacg tgtgacaaa gtggctgtga agatgttgaa gtcggacgca 1560
  acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
55 cataagaata tcataacct gctggggggc tgcacgcagg atggtccctt gtatgtcatc 1680
  gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgc gagtacctgc aggccggag gccccaggg 1740
  ctggaatact gctacaaccc cagccacaac ccagaggagc agctctctc caaggacctg 1800
  gtgtctcgcg cctaccaggt ggcccagggc atggagtatc tggcctccaa gaagtgcata 1860
  caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg gtgacagagg acaatgtgat gaagatagca 1920
60 gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980
  cgactgcctg tgaagtggat ggcaccggag cattatttg accggtatca caccaccag 2040
  agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tactctggg cggctccca 2100
```

	taccccggtg	tgccctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggagggtca	cgcgatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gacccacctt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtagct	ggacctgtcc	atgcccctgg	accagtagct	ccccagcttt	2340
5	ccgcacaccc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	cgtctcttc	tcatgagcgg	2400
	cggcccgagg	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcggctgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgcttgggcc	tccagtcttg	60
	tccttgagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggcgggct	180
	gagcgtgggt	gccactggta	caaggagggc	agtgcgctgg	cacctgctgg	cgtgtacgg	240
	ggctggaggg	cccgcctaga	gattgccagc	tcctacctg	aggatgctgg	ccgtacctc	300
25	tgcttggcac	gaggtcccat	gatcgtcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagttc	cgtgtgccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggctgcgcc	atcagcactg	gagtctcgtg	atggagagcg	tggtgccctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgctggagc	ggtccccgca	ccggcccac	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gccgtgggtg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagttgc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tcggagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaagagc	gcagctctcc	aatagctcag	aggtggaggt	cctgtacctg	960
	cggaaactgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agtctgcctg	gctcacgggt	ctgccagagg	aggaccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgtcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgtctgg	caggctgtat	cgagggcagg	cgtccacagg	ccggcacccc	1200
40	cgcccgccag	ccactgtgca	gaagctctcc	cgttccctcc	tggcccgcaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttccggcaa	gtcaagctca	tccttggtac	gaggcgctgcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagcccttag	gcgagggctg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cacaggccct	tggcatggac	cctgccccgc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gccgtcaaga	tgctcaaaag	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcggag	1560
	atggagggtg	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tgggtgtctgc	1620
	accaggaag	ggcccttgta	cgtgatcgtg	gagtgcgccg	ccaagggaaa	cctgcgggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacggctc	tcggagcagt	1740
	gaggggcgcg	tctccttccc	agtctcggtc	tcctgcgcct	accaggtggc	ccgaggcatg	1800
50	cagtagcttg	atgcccggaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccgcga	tgtgtctgtg	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	ccgcggcgct	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccagaggc	1980
	ttgttttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggt	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cggtgaggga	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatccagcca	cccccaactc	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	agtgtctggc	cgcagcgccc	tcccagaggc	ctaccttcaa	gcagctggtg	2220
	gaggcgctgg	acaaggctct	gctggccgtc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggacccct	attccccctc	tgggtggggac	gccagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgaccccc	gccattggga	tccagctcct	tccccttcgg	gtctgggggtg	2400
60	caqacatga						2409

<210> 73  
 <211> 1695  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<300>  
 <302> MT2MMP  
 <310> D86331

10

<400> 73  
 atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60  
 cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120  
 ttttagcatcc agaactacac ggagaagtgt ggctgggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180  
 agggccttcc gcggtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggagggt gccctatgag 240  
 15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300  
 cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttcctc 360  
 ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420  
 actgacctgc atggaaacaa cctcttcctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480  
 gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540  
 20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600  
 ccagacggtc agccacagcc taccacgct ctccccactg tgacgccacg gcggccaggc 660  
 cggcctgacc accggccgcc ccggcctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720  
 cggcccccaa agccgggccc ccagctccag ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780  
 ggccccaaaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgcgg ggagatgttc 840  
 25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900  
 atgcccctcg ggcacttctg gcgtggctcg cccggtgaca tcagtgtgct ctacgagcgc 960  
 caagacggtc gttttgtctt tttcaaagggt gaccgctact ggctctttcg agaagcgaa 1020  
 ctggagcccg gctaccacaa gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080  
 attgacacgg ccatctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140  
 30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gccatcagt 1200  
 gtctggcagg ggcacccctg ctccccataa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260  
 acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcggatggag 1320  
 cccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcattgggt gccaggagca cgtggagcca 1380  
 ggcccccgat ggcccagcgt ggcccggccg cccttcaacc cccacggggg tgagagccc 1440  
 35 ggggcccagca ggcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggcgggggtc 1500  
 aacaaggaca tggcagccg cgtgggtggt cagatggagg aggtggcacg gacgggtgaac 1560  
 gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgct tcctgggcct cacctacgct 1620  
 ctggtgcaga tgcagcgcaa ggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680  
 caggagtggg tctga 1695

40

<210> 74  
 <211> 1824  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45

<300>  
 <302> MT3MMP  
 <310> D85511

50

<400> 74  
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggtt tcgtgcatca ttcgggggtg 60  
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tbtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120  
 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaatg 180  
 55 tcagtgtctg gctctgcaga gaccatgcag tctgcctag ctgccatgca gcagttctat 240  
 ggcatataca tgcagggaaa agtgagcaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300  
 tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgctg aaagcgatat 360  
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420  
 ccaaagtag gagaccctga gactcgtaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480  
 60 aatgtaatc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagt aattagaaaa tggcaaacgt 540  
 gatgtggata taaccattat ttttgcattt gggttccatg gggacagctc tccctttgat 600  
 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac cagggaattgg aggagatacc 660

	catttttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aaatgactta	720
	tttcttgtag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgccatca	tggctccatt	ttaccagtac	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaata	840
	gatgatttac	agggcatcca	gaagatatat	gggccacctg	acaagattcc	tccacctaca	900
5	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggctgacct	aaggaataat	960
	gacaggccaa	aacctcctcg	gcctccaacc	ggcagaccct	cctatcccgg	agccaaaccc	1020
	aacatctgtg	atgggaactt	taacactcta	gctattcttc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggttttggcg	agtgagaaac	aacaggggtg	tggatggata	cccaatgcaa	1140
	attacttact	tctggcgggg	cttgccctct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
10	gggaattttg	tgttctttaa	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aactcttcaa	1260
	cctggttacc	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccctca	tggtattgat	1320
	tcagccattt	ggtgggagga	cgtcgggaaa	acctatttct	tcaagggaga	cagatattgg	1380
	agatatagtg	aagaaatgaa	aacaatggac	cctggctatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
	aaagggatcc	ctgaatctcc	tcagggagca	tttgtacaca	aagaaaatgg	ctttacgtat	1500
15	ttctacaaag	gaaaggagta	ttggaaattc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaacctgga	1560
	tatccaagat	ccatcctcaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacaca	gcccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacaa	cacagccagc	1680
	actgtgaaag	ccatagctat	tgtcattccc	tgcattcttg	ccttatgcct	ccttgatttg	1740
	gtttacactg	tgttccagtt	caagaggaaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
20	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824
	<210>	75					
	<211>	1818					
25	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	MT4MMP					
30	<310>	AB021225					
	<400>	75					
	atgcgggcgc	gcgcagcccc	gggacccggc	ccgcgcgcgc	cagggcccg	actctcgcg	60
	ctgccgctgc	tgccgctgcc	gctgctgctg	ctgtgggcgc	tggggaccgc	cgggggctgc	120
35	gccgcgcgcg	aacccgcgcg	gcgcgcgcgc	gacctcagcc	tgggagtggg	gtggctaagc	180
	agggttcggt	acctgcccc	ggctgacccc	acaacagggc	agctgcagac	gcaagaggag	240
	ctgtctaagg	ccatcacagc	catgcagcag	tttggtggcc	tggaggccac	cggcatcctg	300
	gacgaggcca	ccctggccct	gatgaaaacc	ccacgtgct	ccctgccaga	cctccctgtc	360
	ctgacccagg	ctcgcaggag	acgccaggct	ccagccccca	ccaagtggaa	caagagggaac	420
40	ctgtcgtgga	gggtccggac	gttcccacgc	gactcaccac	tggggcacga	cacgggtgcg	480
	gcactcatgt	actacgccct	caaggtctgg	agcgacattg	cgccctgaa	cttccacgag	540
	gtggcgggca	gcaccgcgca	catccagatc	gactttctca	aggccgacca	taacgacggc	600
	taccccttcg	acgcccggcg	gcaccgtgcc	cacgccttct	tcccgcggca	ccaccacacc	660
	gccgggtaca	cccactttaa	cgatgacgag	gcctggacct	tccgctctct	ggatgccacc	720
45	gggatggacc	tgtttgagct	ggctgtccac	gagtttgccc	acgccattgg	gttaagccat	780
	gtggccgctg	cacactccat	catgcggccg	tactaccagg	gccgggtggg	tgaccgcgtg	840
	cgtctacggc	tcccctacga	ggacaagggt	cgcgtctggc	agctgtacgg	tgtgcgggag	900
	tctgtgtctc	ccacggcgca	gcccaggagg	cctcccctgc	tgccggagcc	cccagacaac	960
	cgggtccagc	ccccgcccag	gaaggacgtg	ccccacagat	gcagcactca	ctttgacgcg	1020
50	gtggcccaga	tccgggggtga	agctttcttc	ttcaaaggca	agtacttctg	gcgggtgacg	1080
	cgggaccggc	acctgggtgc	cctgcagccg	gcacagatgc	accgcttctg	gcggggcctg	1140
	ccgctgcacc	tggacagcgt	ggacgccgtg	tacgagcgca	ccagcgacca	caagatcgct	1200
	ttctttaaag	gagacaggtg	ctgggtgttc	aaggacaata	acgtagagga	aggatacccg	1260
	cgccccgtct	ccgacttcag	cctcccgcct	ggcggcatcg	acgtgcctt	ctcctggggc	1320
55	cacaatgaca	ggacttattt	ctttaaggac	cagctgtact	ggcgctacga	tgaccacacg	1380
	aggcacatgg	accccggtga	cccccccgag	agccccctgt	ggagggggtg	ccccagcagc	1440
	ctggacgacg	ccatgcgctg	gtccgacggg	gcctcctact	tcttccgtgt	ccaggagtac	1500
	tggaaagtgc	tggatggcga	gctggagggt	gcacccgggt	accacacagc	cacggcccg	1560
	gactggctgg	tgtgtggaga	ctcacaggcc	gatggatctg	tggctgcggg	cgtggacgcg	1620
60	gcagaggggc	cccgcgcccc	tccaggacaa	catgaccaga	gccgctcgga	ggacggttac	1680
	gaggtctgct	catgcacctc	tggggcatcc	tctccccggg	gggccccagg	cccactgggtg	1740
	gctgccacca	tgctgctgct	gctgccacca	ctctcaccag	gcgcccctgtg	gacagcggcc	1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76  
<211> 1938  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> MT5MMP  
<310> AB021227

<400> 76  
15 atgccgagga gccggggcgg ccgcccggcg ccggggccgc cgcccgcgcc gccggccgcc 60  
ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgg gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120  
cccgcgtctc gctgcctccc gggcgccggc cgggcgggcg cgccggcgcc gggggcaggg 180  
aaccgggagc cgggtggcgg ggccgggtggc cgggcgagcg aggcggaggg gcccttcgcc 240  
gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcacg ggcatctgctg 300  
ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360  
20 ccgggtcacg gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggg 420  
gtccctgacg acccccactt aagccgtagg cggagaaaaca agcgcctatgc cctgactgga 480  
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540  
gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600  
ctgacctttt aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagt accggaagga ggagacatc 660  
25 atgatctttt ttgcttctgg ttcccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720  
ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780  
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctgggtggc 840  
gtgcatgagc tgggcccacgc gctgggactg gagcactcca gcgacccag cgccatcatg 900  
gcgcctttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960  
30 ggcattccga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020  
acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080  
ccccctcggc cgccctcgg ggacggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140  
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200  
tggttctggc gtctgocgaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260  
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcatcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320  
gtcttcttca aagggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacgggtga gcttgggtac 1380  
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgcccgtg aaggcattga cacagctctg 1440  
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcgggtactg gcgctacagc 1500  
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcac 1560  
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta ttctacaag 1620  
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctacccgcgc 1680  
aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740  
cggtgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800  
aacgccgtgg ccgtggtcat ccctgcac 1860  
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920  
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77  
<211> 1689  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <300>  
<302> MT6MMP  
<310> AJ27137

<400> 77  
60 atgcggctgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgctggcacc gcccgcgccg 60  
gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctggcggtgg actggctgac tcgctatggg 120  
tacctgccgc caccacccc tggccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180  
gcatcaaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggccgcat ggacccaggg 240

5 acagtggcca ccatgcgtaa gccccgtgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300  
 ctggtcagggc ggcgtcgccg gtacgtctctg agcggcagcg tgtggaagaa gccaacctg 360  
 acatggagggg tacgttcctt cccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420  
 ctcacagagct atgccctgat ggcctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgagggtg 480  
 gattcccccc agggccagga gcccgcacatc ctcacgact ttgcccgcgc cttccaccag 540  
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600  
 caccctatct cgggggacac tcactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660  
 gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttgcca cgcctgggc 720  
 ctggggccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780  
 10 gacctgaca agtaccgcct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840  
 aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900  
 ccccgggctt cgccacaca cagcccatcc ttcccatcc ctgatcgatg tgagggcaat 960  
 tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttcttg 1020  
 cgctccagc cctccggaca gctgggtgtcc ccgcgaccgc caccgctgca ccgcttcttg 1080  
 15 gaggggtgct ccgcccaggt gaggggtgtg caggccgctt atgctcgga ccgagacggc 1140  
 cgaatcctcc tctttagcgg gcccagttc tgggtgttcc aggaccgga gctggagggc 1200  
 ggggcgcggc cgctcacgga gctggggctg ccccgggag aggaggtgga cgcctgttc 1260  
 tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggagactg gcgctacgac 1320  
 gaggcgcggc cgcgcccga ccccggttac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380  
 20 cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcaggtg acacctactt cttcaagggc 1440  
 gccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc ccccagccc 1500  
 atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc cccagggccc 1560  
 cccaaagcga ccccgctgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620  
 ggacgttggc ctgctcccat cccgctgctc ctcttgcccc tgctggtggg ggggtgtagc 1680  
 25 tcccgtga 1689

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 1749

30 &lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; MTMP

35 &lt;310&gt; X90925

&lt;400&gt; 78

40 atgtctcccg ccccaagacc ctcccgttgt ctctgctcc ccctgctcac gctcggcacc 60  
 gcgctcgctt ccctcggttc gggccaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120  
 caatatgggt acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180  
 ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcgaagct 240  
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttcaga caagtgtggg 300  
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaa cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360  
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420  
 45 tacgaggcca ttgcgaaggc gttccgcgtg tgggagagt ccacaccact gcgcttccgc 480  
 gaggtgcctt atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgacat catgatcttc 540  
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg cttcctggcc 600  
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacacc actttgactc tgccgagcct 660  
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctgggtggc tgtgcacgag 720  
 50 ctggggccatg ccttggggct cgagcattcc agtgaccct cggccatcat ggcacccttt 780  
 taccagtggg ttgacacgga gaattttgtg tgcctcgatg atgaccgccc gggcatccag 840  
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900  
 tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacct atgggcccga catctgtgac 960  
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020  
 55 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagctc 1080  
 tggcgggggc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140  
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200  
 aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260  
 tggatgccca atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320  
 60 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380  
 gagtctccca catgggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcaactactt ctacaagggg 1440  
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620  
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctgggtgctgg cgggtgggcct tgcagtcttc 1680  
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgctc cctgctggac 1740  
 5 aaggtctga 1749

<210> 79  
 <211> 744  
 10 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF1  
 15 <310> XM003647

<400> 79  
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60  
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120  
 20 aacggcaacc tgggtggatat ctctccaaa gtgcgcactc tcggcctcaa gaagcgagg 180  
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtacca gggtatattg caggcaaggc 240  
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatgaa ccaaggatga cagcactaat 300  
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360  
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420  
 25 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480  
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gatataataa ggaagggcaa 540  
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600  
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660  
 cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720  
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80  
 <211> 468  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF2  
 40 <310> NM002006

<400> 80  
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60  
 ttcccgcgcc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120  
 45 ctgcgcattc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180  
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240  
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300  
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360  
 accagtttgt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttgatc caaacagga 420  
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81  
 <211> 756  
 55 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF23  
 60 <310> NM020638

<400> 81



```

    atgtttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
    gtcctcagag cctatcccaa tgctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
    cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
    gtggatggcg caccocatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
5    ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga ttctcagaggc 300
    aacatttttg gatcacacta tttcgaccg gagaaactga ggttccaaca ccagacgctg 360
    gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctgggtcag tctgggcccgg 420
    gcgaagagag ccttcctgcc aggcataaac ccacccccgt actcccagtt cctgtcccgg 480
    aggaacgaga tccccctaatt cactttcaac acccccatac caggcgaggc caccggagc 540
10    gccgaggacg actcggagcg ggacccccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
    ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
    agtgacccat taggggtggg caggggaggc cgagtgaaca cgcacgctgg ggggaacgggc 720
    ccggaaggct gccgcccctt cgccaagttc atctag 756

15    <210> 82
        <211> 720
        <212> DNA
        <213> Homo sapiens

20    <300>
        <302> FGF3
        <310> NM005247

25    <400> 82
    atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
    cctggggcgc gggtgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
    ggggcgcccc ggcgccgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
    agcggcccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgccctaca gtatttttga gataacggca 240
30    gtggagggtgg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
    aagaggggac gactctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtgggagcgg 360
    atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggtgtg accggacggg gtctagtacg 420
    cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
    ggccggcccc gcaggggctt caagacccgc cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
35    cgcgtgctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
    ccccctggta agggggtcca gccccgacgg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
    gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40    <210> 83
        <211> 807
        <212> DNA
        <213> Homo sapiens

45    <300>
        <302> FGF5
        <310> NM004464

    <400> 83
50    atgagcttgt ccttcctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgctggggct 60
    cagggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccggac ccgctgccac tgataggaac 120
    cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgcctcc 180
    tctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
    tggagccccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
55    ctgcagatct acccgatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
    ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gttagaatac gaggagtgtt cagcaacaaa 420
    ttttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
    aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
    actgaaaaaa caggggcgga gtggtatgtt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
60    ggggtgcagc cccgggttaa accccagcat atctctacc attttcttcc aagattcaag 660
    cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
    agccctatca agtcaaagat tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

```

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84  
<211> 649  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> FGF8  
<310> NM006119

<400> 84  
15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60  
caagcccagg taactgttca gtccctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120  
ctgggtgacgg atcagctcag ccgcgcgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180  
agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcacat acgccatggc agaggacggc 240  
gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcgga 300  
ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360  
20 aacggcaaa gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420  
ctgcagaatg ccaagtacga gggctgggtac atggcccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480  
aagggtctca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540  
ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600  
cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

25 <210> 85  
<211> 2466  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGFR2  
<310> NM000141

35 <400> 85  
atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60  
gcccgggcct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120  
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180  
40 cgctgcctgt tgaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240  
cccaacaata ggacagtgtc tattggggag tacttgcaaga taaagggcgc cacgcctaga 300  
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360  
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg 420  
gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480  
45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540  
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600  
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660  
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatagaata cgggtccatc 720  
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780  
50 ggactgcccg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840  
tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcagc tggaaaagaa cggcagtaaa 900  
tacggggccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960  
gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020  
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcccttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080  
55 ccagcgccctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140  
tactgcatag gggctcttct aatgcctgt atggtggtaa cagtcatcct gtgccgaatg 1200  
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa 1260  
cgtatcccc tgcggaagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320  
aacaccccg tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380  
60 gcaggggtct cagagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440  
ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggatcat ggcggaagca 1500  
gtgggaattg acaaagacaa gccaagagag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgcc aagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620  
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680  
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740  
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800  
 5 aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860  
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920  
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980  
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040  
 actcatcaga gtgatgtctg gtccctcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100  
 10 ggctcgccct acccagggat tcccgaggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160  
 agaattggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220  
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280  
 ctactcttca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340  
 cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400  
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460  
 acatga 2466

<210> 86  
 20 <211> 2421  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 25 <302> FGFR3  
 <310> NM000142

<400> 86  
 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc 60  
 30 tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120  
 ccagagcccc gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180  
 tgtccccgcg ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240  
 ctggtgcccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300  
 cagcaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360  
 35 ttcagtgtgc gggtagacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420  
 gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc cttacttga cagggcccga gcggatggac 480  
 aagaagctgc tggcgtgccc ggccgccaac accgtccgct tccgctgccc agccgctggc 540  
 aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgagg cgagcaccgc 600  
 attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660  
 40 tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgctg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720  
 tacacgctgg acgtgctgga gcgtcccccg caccggccca tctgcaggc ggggctgccc 780  
 gccaacagga cggcgtgctt gggcagcgac gtggagtcc actgcaagg gtacagtgc 840  
 gcacagcccc acatccagt gctcaagcac gtggaggtga acggcagcaa ggtgggccc 900  
 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggag ctaacaccac cgacaaggag 960  
 45 ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020  
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgt gccagccgag 1080  
 gaggagctgg tggaggtgta cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140  
 gtgggcttct tcctgttcat cctggtgggtg gcggctgtga cgctctgccc cctgcgcagc 1200  
 ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgtcagg 1260  
 50 cgacagggtg ccttgagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcac 1320  
 gcaaggctgt cctcagggga gggcccccac ctggccaatg tctccgagct cgagctgccc 1380  
 gccgaccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440  
 ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccggggcgcc 1500  
 aagctgtgta cgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggactgtctg 1560  
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgagg atgatcgga aacacaaaaa catcatcaac 1620  
 ctgctggggc cctgcacgca gggcggggcc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag 1680  
 ggtaacctgc gggagtctct gcgggcgcgg cggcccccgg gcctggacta ctccctcgac 1740  
 acctgcaagc cgcccagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag 1800  
 gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgc tccacaggga cctggctgcc 1860  
 60 cgcaatgtgc ttgtgaccga ggacaacgtg atgaagatgc cagacttcgg gctggcccgg 1920  
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980  
 atggcgccctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcagt ctggctcctt 2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccgg catccctgtg 2100  
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccgc caactgcaca 2160  
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg cggcatgccg cgccctccca gaggccacc 2220  
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280  
 ctggacctgt cggcgccttt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340  
 agctcctcag gggagactc cgtgtttgcc cagacactgc tgccccggc cccaccagc 2400  
 agtgggggct cgcgagctg a 2421

10 <210> 87  
 <211> 2102  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> HGF  
 <310> E08541

20 <400> 87  
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60  
 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaac caaaaaagt aatactgcag 120  
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180  
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct gggtccctt caatagcatg tcaagtggag 240  
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300  
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360  
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgcct tcgagctatc 420  
 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480  
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540  
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600  
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgcctg 660  
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatccgat ggccagccga 720  
 ggccatggtg ctatactctt gaccctcaca cccgctggga gtactgtgca attaaaacat 780  
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcccttggga aacaactgaa tgcattccaag 840  
 gtcaaggaga aggtacacag ggcaactgtc ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900  
 35 gttgggattc tcagtatcct cagcagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960  
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcacctgg tgttttacca 1020  
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080  
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140  
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200  
 40 ggggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260  
 atggaccctg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320  
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaatttaga ccatcccgtg atatcttctg 1380  
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440  
 tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500  
 45 gggttcctac tgcacgacag tgttccctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560  
 ttggaaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620  
 cccagctggg atatggccct gaaggatcag atctgggttt aatgaagctt gccaggcctg 1680  
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740  
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800  
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860  
 ggaagggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920  
 catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatgggtc 1980  
 ttggtgtcat tgttcctggg cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggg atttttgtcc 2040  
 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatatt aacatataag gtaccacagt 2100  
 55 ca 2102

60 <210> 88  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> ID3  
 <310> XM001539

5    <400> 88  
 atgaaggcgc tgagcccggt ggcgggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60  
 agtctggcca tcgcccgggg cggagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120  
 ctggacgaca tgaaccactg ctactcccg ctcgggggaa tggtagcccg agtcccgaga 180  
 ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240  
 10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacct tcccatccag 300  
 acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89  
 15 <211> 743  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> IGF2  
 <310> NM000612

<400> 89  
 25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgccctcg 60  
 tgctgcattg ctgcttaccg ccccagtgag accctgtgag gcggggagct ggtggacacc 120  
 ctccagttcg tctgtgggga cgcgggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180  
 cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240  
 gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgtcgacccc tccgaccctg 300  
 30 cttccggaca acttcccag ataccccgtg ggcaagtctc tccaatatga cacctggaag 360  
 cagtcacccc agcgccctgc cagggggcctg cctgccctcc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420  
 gtgctcgcca aggagctcga ggcggttcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480  
 ctacccaccc aagaccccg cccacggggg gcccccccag agatggccag caatcggaag 540  
 tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg ggcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600  
 acggagcttt ccatcaggtt ccatcccga aatctctcgg ttccacgtcc ccttggggct 660  
 35 tctcctgacc cagtcccctg gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720  
 ccatcggtgt gaggaagcac agc 743

<210> 90  
 40 <211> 7476  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45 <300>  
 <302> IGF2R  
 <310> NM000876

<400> 90  
 50 atgggggccc cgcccgccc gaggccccac ctggggccc cgcccgccc cgcgccgag 60  
 cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgctgctg ccccggggtc cagcgaggcc 120  
 caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180  
 aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cggggccatca 240  
 agtgctgttt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttacc attcagtggg tgactctgtt 300  
 ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgaagct tgaccagcaa 360  
 55 ggacaaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaact 420  
 cctgaatttg taactgcaac agaattgtgt cactactttg agtgaggag cactgcagcc 480  
 tgcaagaaag acatatttaa agcaataaag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540  
 ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgatc aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600  
 tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagag acatagacac actacgagac 660  
 60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtcccccc ggactgccc cctgcctggt aagaggacac 720  
 caggcgtttg atgttgcca gcccggggac ggactgaagc tgggtgcgaa ggacaggctt 780  
 gtctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtggtatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgccccagag	cggaggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatttg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaaag	cagcaggaag	atacacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcggg	tggagacctc	accttgatat	atgttgagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggt	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tcctgcgtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagag	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttcct	ctcccatgaa	agagaaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatggtgat	gattgtgggt	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccaggtgat	ctggaaaagt	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggctctt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggg	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaac	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcata	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggg	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	cgggaggagc	ccctggaatg	cgtagtacc	gacccctcca	cgtggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaaactga	agggtgccc	ggaggaaact	ggtagccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagt	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggcttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggctcc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtggttgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatactgt	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggatata	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccattcag	2940
	ggaaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcatcact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgtccgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcaggggccc	ctcaaattcc	tgcatacaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttacttttgg	ttgaaaccg	cgttggcctg	tgttctcttc	3240
	ccagtggaact	cgaagtcac	cgacctgggt	gggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccaggggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tggtgcagat	gagtcctcaa	3480
45	gcccgggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagt	tgggaaccag	3540
	cgtctctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgtc	3660
	agagtggaa	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	cacctcgtg	agcgtggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttctct	agacgtctgc	cccacaagt	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcagtgcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaa	tggcagggtct	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttggttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aagggtttatc	agcgctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtatttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgccccactt	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgctcc	tgtcaaggta	cagtgaacac	tgggaagcca	tcactgggac	gggggaccgc	4200
	gagcactacc	tcataaatgt	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctocagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggtta	4320
	agggacggag	ctcagtgagg	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatggt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620  
gcttacagcg agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680  
cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740  
ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800  
5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgatc agtttcgtgt gcaggcctga ggccgggcca 4860  
accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920  
cacacgcgcg tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980  
gttgacttgt ctcccttatt tcatcgcaact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040  
gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100  
10 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttccctat tgatggtccc 5160  
cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220  
tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc tttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280  
ctcatcgctt ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gtttaaggacc 5340  
agcagtgctg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagtgagg 5400  
15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctcccttaca gcttcaactt gtccagcctt 5460  
tcacagagca cctttaaggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520  
tttgcagtcg ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580  
accaaggggg catcctttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640  
gaagcgtctg ttttaagtta cgtgaatggg gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700  
20 gtccctgtgt tcttccctt catattcaat gggagagct acgaggagt catcatagag 5760  
agcaggcgca agctgtgtgt tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820  
ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca ttttaagtgt tgatgaagat 5880  
gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940  
tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000  
25 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctcaccgggt cctggctcctt ggtccacaac 6060  
ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aaggggccctt ggggtgctct 6120  
gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggctctt gggactcgtt 6180  
cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgtgtt tcacgtactc caaaggttat 6240  
ccgtgtgtgt gaaataagac cgcattcctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300  
30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360  
tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tggatgaatgg gaccatcacc 6420  
aacctataaa atggcaagag cttcagcctc ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480  
tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttcctccatc 6540  
acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gcccacgat 6600  
35 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660  
gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttccctc aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720  
tcttccacca tcttcttcca ctgtgacctc ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780  
cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttgggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840  
ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900  
40 gaacggagcc aggcagtcgg cgcgggtgct agcctgctgc tgggtggcgt cactgtctg 6960  
ctgctggccc tgttgcctca caagaaggag agggggaaa cagtataag taagctgacc 7020  
acttgcgtga ggagaagttc caacgtgtcc tacaataact caaaggtgaa taaggaagaa 7080  
gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcctccacgg 7140  
cagggaaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200  
45 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggtc tgacctccc agaggtgaaa 7260  
gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgaagaa cgcacagagc 7320  
aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtgggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380  
aaagggaggt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440  
50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91  
<211> 4104  
<212> DNA  
55 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> IGF1R  
<310> NM000875  
60

<400> 91  
atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gcccgcgtct	cgctctggcc	gacgagtggg	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgagctacc	gcttccccaa	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cgggtcatccg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtoactcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	cccccaggga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccaccat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgcccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggctg	gcaccgagaa	caatgagtgc	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcctca	cacctacagg	tttgagggct	ggcgctgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgcg	tgcaggagtg	cccctcgggg	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcattccctt	gtgaaggctc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tcgacggggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgaggtgg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttgttc	1200
20	ttcctaataa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgacagca	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcgggg	gactaaaggg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcacatcatc	aaacctggac	cggtacccgg	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcacgttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atggtggacg	tggacctccc	gcccacaacg	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgacctcac	catgggtggg	aacgaccata	tcctgtgggg	caagagttag	1800
30	atcttgtaca	ttcgcaccaa	tgcttcagtt	ccttccattc	ccttggacgt	tccttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggctc	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtgggtg	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gcccagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtcctttgaga	atttctcgca	caactccatc	ctgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tcagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccga	cccgggaagag	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtcctttgcaa	ggactatgcc	cgacagaagg	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgcactgg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tcagacaggg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaaagctaa	accggctaaa	cccgggggaa	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	cccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	cccgtcgtcg	tcctgttgat	cgtgggaggg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccggagtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttcctgat	gagtgggagg	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcggtt	gggatgggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgcgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgtctgg	tgtgtgtgoc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagctc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaa	3420
	tgcattgtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggg	aaagggtctg	tgcccgctgc	ctggatgtct	3540
	cctgagtecc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgggc	cttcgggggc	3600
60	gtcctctggg	agatgcacac	actggccgag	cagccctacc	agggtctgtc	caacgagcaa	3660
	gtccttcgct	tcgtcatgga	gggcggcctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcat	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttctctg	3780



gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840  
 tacagcgagg agaacaagct gcccagccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900  
 gagagcgtcc ccctggaccc ctccggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960  
 tcaggacaca agggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggctcctccg cgccagcttc 4020  
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080  
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92  
 10 <211> 726  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 15 <302> PDGFB  
 <310> NM002608

<400> 92  
 20 atgaatcgct gctggggcgt cttcctgtct ctctgctgct acctgcgctt ggtcagcgcc 60  
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120  
 tttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgag aggaagatgg ggccgagttg 180  
 gacctgaaca tgacccgctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240  
 aggagcctgg gttccctgac cattgctgag ccggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300  
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgccctc atagaccgca ccaacgccaa cttcctgggtg 360  
 25 tggccgcctt gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420  
 tgccgccccca ccagggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgctg 480  
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540  
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccg ggggttccca ggagcagcga 600  
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gactccgccg gccccccaag 660  
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcac gacaagacgg cactgaagga gacccttgga 720  
 gcctag 726

<210> 93  
 35 <211> 1512  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 40 <302> TGFbetaR1  
 <310> NM004612

<400> 93  
 45 atggaggcgg cggctcgctgc tccgcgtccc cggctgctcc tcctcgctgct ggcggggcgg 60  
 gcggcggcgg cggcggcgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120  
 tgtacaaaag acaatttttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180  
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240  
 gataggccgt ttgtatgtgc acctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300  
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360  
 50 cttggctcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420  
 ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480  
 gaagaggacc cttcattaga tcgcccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540  
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcagggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600  
 attgcgagaa ctatttgtgtt acaagaaagc attggcaaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660  
 55 agaggaaagt ggcggggaga agaagttgct gtttaagatat tctcctctag agaagaacct 720  
 tcgtgggttc tgagggcaga gatttatcaa actgtaattg tacgtcatga aaacatcctg 780  
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttggc ctgagctctg gttgggtgtca 840  
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaacaa gatacacagt tactgtggaa 900  
 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctt cccatcttca catggagatt 960  
 60 gttgggtacc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020  
 gttaaagaaga atggaaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080  
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

	cctgaagttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tgggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtagctt	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttgggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	aggtgctgct	ggcgcgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgccatagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagatgt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggatgt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttgagagaa	720
	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccagg	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atTTTTtgagc	acotaaacta	tagatgggtg	aacccggagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accTTTTgtt	gctTTTTggaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggtta	cccccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tgggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctgggttg	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaattctct	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaacccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtca	acaaagtccg	gagaggagag	1620
	aggggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgccaca	1800
50	cctgttttga	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatact	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgttg	2100
55	tttaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtgc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcactctacg	gaccgttaag	cggggcaatg	gaggggaact	gaagacaggg	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctccatttgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggcgcgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640  
gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggt accatctcaa tgtgggtcaac 2700  
cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760  
tttgaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820  
5 aaagggggc gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880  
cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940  
aagtcctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000  
accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060  
tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttattc ggagaagaac 3120  
10 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cggtatattt ataaagatcc agattatgtc 3180  
agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240  
gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttgggtgtt tgctgtggga aatattttcc 3300  
ttaggtgctt ctccatatcc tggggttaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360  
gaaggaaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gacctgctg 3420  
15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagtgggt ggaacatttg 3480  
ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540  
tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgctacctc acctgtttcc 3600  
tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
agtcagtatc tgcagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720  
20 gatattccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780  
ggtatgggtc ttgctcaga agagctgaaa actttggaag acagaacca attatctcca 3840  
tcttttgggt gaattggtgc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900  
cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
agttaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020  
25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95  
<211> 4017  
30 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> Flt1  
35 <310> AF063657

<400> 95  
atggtcagct actgggacac cggggctcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60  
acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttaaaa aggcacccag 120  
40 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180  
tgggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaggc tgagcataac taaatctgcc 240  
tgtggaagaa atggcaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300  
cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360  
gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420  
45 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaaggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480  
acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540  
ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaagc aacgtacaaa 600  
gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660  
ctcacacatc gacaaacca tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720  
50 aaattactta gaggccatac tcttgtcttc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780  
agagttcaaa tgacctggag ttacctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840  
cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900  
atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960  
tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcaactgtga acatcgaaaa 1020  
55 cagcagggtc ttgaaaccgt agctggcaag cggctctacc ggctctctat gaaagtgaag 1080  
gcatttccct cgccggaagt tgtatgggta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140  
gctcgtattt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200  
gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260  
actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagc 1320  
60 ccggctctct accactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggtatccct 1380  
caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccct tgtaaccata atcattccga agcaagggtg 1440  
gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcattggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttgggtg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagttcttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaac	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctggt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagtccag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaactc	ggagctgac	2280
	actctaacat	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttccttttga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagttttgcc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtgggttcaag	catcagcatt	tggcattaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaa	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtgggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggg	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	attttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgtatgt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagagggcatg	gagttcctgt	cttccagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cacgagaaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtgggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctcttga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gactgttggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcaagaact	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaatatgt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgcttctctc	gaggacttct	tcaaggaaa	tatttcagct	3600
	ccgaagttaa	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaa	cttttaagaa	cttttaccga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aaccaagggc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggacagtc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaaaggaa	aatcgctgac	3960
	tgctccccgc	cccagacta	caactcggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgccgcgct	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctgggtgagt	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgacggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcc	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgcccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggccaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctgggtg	480



&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; KDR

5 &lt;310&gt; AF063658

&lt;400&gt; 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgctcgcc	ctgtgggtct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagtaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcct	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggaggt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaaatacc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgaagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaaccatcac	1440
	ccttgtgaag	aatggaaga	tgtggaggac	ttccaggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcggtea	acaaagtctg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgttg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaacactgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaagaca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgttg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaa	2280
	acgaacttgg	aatcatttat	tctagtaggc	acggcgggtg	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtea	tcattcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagctcaga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtgggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgatttgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaiaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	agggcgttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccttca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatc	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctgggtc	tttgggtgtt	tgtctgggga	aatattttcc	3300

```

    ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
    gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
    gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
    ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
5    tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgectacctc acctgtttcc 3600
    tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
    agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
    gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
    ggtatgggtt ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
10   tcttttgggt gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
    cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
    agtgagggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacagg tagcacagcc 4020
    cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15   <210> 98
    <211> 1410
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20   <300>
    <302> MMP1
    <310> M13509

25   <400> 98
    atgcacagct ttctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtggtgtc tcacagcttc 60
    ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
    tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
    gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30   gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgctgatgt ggctcagttt 300
    gtctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtagag gattgaaaat 360
    tacacgccag atttgccaa agcagatgtg gaccatgcc a ttgagaaagc cttccaactc 420
    tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggtaagc agacatcatg 480
    atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggagggaaat 540
35   cttgctcatg cttttcaacc agggccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
    gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgcggc tcatgaactc 660
    ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
    acctcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780
    ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaaagc gtgtgacagt 840
40   aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
    ttctacatgc gcacaaatcc cttctaaccg gaagttgagc tcaatttcat tctgttttc 960
    tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
    cggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcagggac agaatgtgct acacggatac 1080
    cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
45   ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggagggat 1200
    gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
    ggaattggcc acaaagtga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
    ggaacaagac aatacaaat tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
    aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

50   <210> 99
    <211> 1743
    <212> DNA
55   <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> MMP10
    <310> XM006269

60   <400> 99
    aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120  
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180  
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttga 240  
 5 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300  
 tcctgacgtt ggtcacttca gctcctttcc ttggcatgcc aagtggagga aaacccacct 360  
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga ttggccaaga gatgctgttg attctgccat 420  
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480  
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540  
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctacccacct ggacctgggc tttatggaga 600  
 10 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660  
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720  
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780  
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaacccct 840  
 ggtgcccaca aaatctgttc ctctgggatac tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900  
 15 gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatatatt 960  
 ttggcggaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020  
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080  
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140  
 aggcattccat accctgggtt ttctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200  
 20 caaggaaaaa aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260  
 tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagttga 1320  
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380  
 acagtttgag tttgacccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440  
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500  
 25 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tggtttaatt ttctgcatg ttctgtgact 1560  
 gaagaagatg agccttgcat atatctgcac gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620  
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680  
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740  
 30 ctt 1743  
  
 <210> 100  
 <211> 1467  
 <212> DNA  
 35 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> MMP11  
 <310> XM009873  
 40  
 <400> 100  
 atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60  
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgcggga cgcccaccac 120  
 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgccag tagcccgga 180  
 45 cctgcccttg ccacgcagga agcccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240  
 ggcgtgcccc acccatctga tgggtgagt gccgcgaacc gacagaagag gttcgtgctt 300  
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcggtt cccatggcag 360  
 ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggtatg gagcgatgtg 420  
 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggccgtgctg acatcatgat cgacttcgcc 480  
 50 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcatcct ggcccagcc 540  
 ttcttcccca agactcacg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600  
 atcggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660  
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720  
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780  
 55 tggccactg tcacctccag gacccagcc ctgggcccc aggctgggat agacaccaat 840  
 gagattgcac cgcctggagc agacgcccgc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900  
 gtctccacca tccgaggcga gctcttttcc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960  
 gggggccagc tgcagcccgc ctacccagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020  
 agccctgtgg acgctgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaaggctgt 1080  
 60 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtcctgggccc cgcacccct caccagctg 1140  
 ggcctgggtg gggtcccggt ccatgctgcc ttgggtctgg gtcccagaa gaacaagatc 1200  
 tactttctcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg tgtagacagt 1260



5 cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320  
 caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgacctt 1380  
 gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtccctgactt ctttggtctgt 1440  
 gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

<210> 101  
 <211> 1653  
 <212> DNA  
 10 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> MMP12  
 <310> XM006272

15 <400> 101  
 atgaagtttc ttctaatact gtcctgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60  
 agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaattt 120  
 tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180  
 20 aagggaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggag 240  
 acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300  
 agggaaatgc cagggggggc cgtatggagg aacattata tcacctacag aatcaataat 360  
 tacacacctg acatgaaccg tgaggatggt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420  
 tggagttaatg ttaccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480  
 25 gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540  
 ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600  
 gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780  
 30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt ccccacctac 960  
 aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagctc 1020  
 ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080  
 35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140  
 ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200  
 atttcttctc tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260  
 agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttttaagacca 1320  
 gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380  
 40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440  
 tggaggtatg atgaaaggag acagatgatg gaccctggtt atcccaaaact gattaccaag 1500  
 aacttccaag gaatcggggc taaaattgat gcagttctct actctaaaaa caaatactac 1560  
 tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620  
 45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102  
 <211> 1416  
 <212> DNA  
 50 <213> Homo sapiens

<400> 102  
 atgcatccag gggctcctggc tgccttcctc ttcttgagct ggactcattg tcggggccctg 60  
 ccccttccca gtgggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120  
 55 cgctacctga gatcatacta ccactctaca aatctcgagg gaactcctga ggagaatgca 180  
 gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atcgagtctt tcttcggctt agaggtgact 240  
 ggcaaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg gggtcctgat 300  
 gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaaact cttaaatggt ccaaaatgaa tttaacctac 360  
 agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420  
 60 gccttcaaag tttggtccga tgaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480  
 gctgacatca tgatctcttt tggaaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540  
 ccctctggcc tgctggctca tgcttttctt cctggggcaa attatggagg agatgcccac 600

tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttggtgct 660  
 gcgcatgagt tcggccactc cttaggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720  
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttctgatga cgatgtacaa 780  
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840  
 5 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900  
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcttc agcagggtga tgcggagctg 960  
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020  
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatggttat 1080  
 gacattctgg aagggtatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140  
 10 aagataagtg cagctgttca ctttggagat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200  
 caggctctgga gatagatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260  
 gaagaagact tcccaggaat tgggtgataa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320  
 atctattttt tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380  
 cgcgctcatgc cagcaaattc cattttgtgg tggttaa 1416  
 15  
 <210> 103  
 <211> 1749  
 <212> DNA  
 20 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> MMP14  
 <310> NM004995  
 25  
 <400> 103  
 atgtctcccg ccccaagacc cccccgttgt ctctgctcc cctgctcac gctcggcacc 60  
 gcgctcgctt ccctcggtc ggcccaaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120  
 caatatggct acctgcctcc cggggacctc cgtaccaca cacagcgctc accccagtc 180  
 30 ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaagct 240  
 catgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtgtggg 300  
 gctgagatca aggcgaatgt tcgaaggaa gctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360  
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtggcgga gtatgccaca 420  
 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagt ccacaccact gcgcttcgcg 480  
 35 gaggtgcctt atgcctacat ccgtgaggcg catgagaagc aggcgacat catgatcttc 540  
 tttcccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgaggcgcg ctctcctggc 600  
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacacc actttgactc tgccgagcct 660  
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctggtggc tgtgcacgag 720  
 ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccct cggccatcat ggcacccttt 780  
 40 taccagtga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840  
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900  
 tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacct atggggccaa catctgtgac 960  
 gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020  
 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgat gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080  
 45 tggcggggcc tgctgctgc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140  
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200  
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtcg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260  
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320  
 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca agtctggga agggatccct 1380  
 50 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440  
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500  
 gccctgaggg actggatggg ctgcccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggaggcgg gcggggcggt gagcgcggt 1620  
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagcttc 1680  
 55 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740  
 aaggctctga 1749  
 <210> 104  
 60 <211> 2010  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> MMP15  
<310> NM002428

5

&lt;400&gt; 104

atgggcagcg	acccgagcgc	gcccggacgg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60	
cgaggaggag	cggcgcggcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tggtgcttct	gggctgcctg	120	
ggccttgggc	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactggct	gcggctttat	180	
10	ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatatg	tccaccatgc	gttccgcca	gatcttgcc	240
tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtg	gctcgacgaa	300	
gagaccaagg	agtggatgaa	gcggccccgc	tgtggggtgc	cagaccagtt	cggggtacga	360	
gtgaaagcca	acctgcggcg	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaac	420	
aaccaccatc	tgaccttttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480	
15	atggaggcgg	tgcgcagggc	cttccgcgtg	tgggagcagg	ccacgcccct	ggtcttccag	540
gaggtgccct	atgaggacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catgggtactc	600	
tttgccctctg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtg	ctttctggcc	660	
cacgcctatt	tccttgccc	cggcctaggg	ggggacaccc	attttgacgc	agatgagccc	720	
tggaccttct	ccagcactga	cctgcattga	aacaacctct	tcctgggtggc	agtgcattgag	780	
20	ctggggccacg	cgctggggct	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
taccagtggga	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccggag	acgatctccg	tggcatccag	900	
cagctctacg	gtaccccgaga	cggtcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960	
ccacggcgcc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgcccggcc	ctcccagcc	accaccccca	1020	
gggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080	
25	cggcccgcacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
cgcggggaga	tggtcgtgtt	caaggggccg	tggttctggc	gagtcgggca	caaccgcgtc	1200	
ctggacaact	atcccatgcc	catcgggcac	ttctggcgtg	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260	
gctgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aaggtagccg	ctactggctc	1320	
tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380	
30	atccccatg	accgcattga	cacggccatc	tggtgggagc	ccacaggcca	caccttcttc	1440
ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500	
cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttccctgagc	1560	
aatgacgcag	cctacacctg	cttctacaag	ggcaccaaat	actggaaatt	cgacaatgag	1620	
cgctgcgga	tggagcccgg	ctaccccaag	tcctatcctg	gggacttcat	gggctgccag	1680	
35	gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcctt	caacccccac	1740
gggggtgcag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800	
tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tggtgcagat	ggaggagggtg	1860	
gcacggacgg	tgaacgtggt	gatggtgctg	gtgccactgc	tgctgctgct	ctgcgtcctg	1920	
ggcctcacct	acgcgtggt	gcagatgcag	cgcaagggtg	cgccacgtgt	cctgctttac	1980	
40	tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga			2010	

<210> 105  
<211> 1824  
45 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> MMP16  
50 <310> NM005941

&lt;400&gt; 105

atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggatt	tcgtgcatca	ttcgggggtg	60	
tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120	
55	ttcaatgtgg	aggtttggtt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	cccagaatg	180
tcagtgtctg	gctctgcaga	gaccatgcag	tctgccctag	ctgccatgca	gcagttctat	240	
ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300	
tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tcacaaattc	atattcgctg	aaagcgatat	360	
gcattgacag	gacagaaatg	gcagacaaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420	
60	ccaaaagtga	gagaccctga	gactcgtaaa	gtgcctttga	tgtgtggcag	480	
aatgtaaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaacgt	540	
gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccttttgat	600	

ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660  
 cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720  
 tttctttag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780  
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840  
 5 gatgattttac agggcatcca gaaaatatat ggccacctg acaagattcc tccacctaca 900  
 agacctctac gcacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960  
 gacaggccaa aacctcctcg gctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020  
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcctc gtcgtgagat gtttgttttc 1080  
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacaggggtga tggatggata cccaatgcaa 1140  
 10 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200  
 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcctcaa 1260  
 cctggttacc ctcagtactt gataaccctt ggaagtggaa tccccctca tggattgat 1320  
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380  
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440  
 15 aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500  
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560  
 catccaagat ccacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620  
 gaaggacaca gcccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680  
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740  
 20 gtttacactg tgttccagtt caagggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800  
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 106  
 25 <211> 1560  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 30 <302> MMP17  
 <310> NM004141

<400> 106  
 35 atgcagcagt ttggtggcct ggagggccacc ggcacctctg acgagggccac cctgggccctg 60  
 atgaaaaccc cagctgtctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccaggc tcgcaggaga 120  
 cgccaggctc cagcccccac caagtggaaac aagaggaacc tgcgtggag ggtccggacg 180  
 ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240  
 aaggtctgga ggcacattgc gcccctgaac ttccacgagg tggcggggcag caccgccgac 300  
 atccagatcg acttctccaa ggccgaccat aacgacggct accccttcca cggccccggc 360  
 40 ggcacgtgg cccacgcctt cttcccggc caccaccaca ccgcccggga caccacttt 420  
 gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480  
 gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt ggggttaagc atgtggccgc tgcacactcc 540  
 atcatgcggc cgtactacca gggcccgggtg ggtgaccgcg tgcgtacgg gctcccctac 600  
 gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660  
 45 cagcccagg agcctcccct gctgccggag ccccagaca accggtccag cgccccgcc 720  
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccggggt 780  
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctggtg 840  
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900  
 gtggacgccc tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960  
 50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020  
 agcctcccgc ctggcggcat cgacgtgcc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1080  
 ttctttaaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccgcc 1140  
 taccocgccc agagccccct gtggaggggt gtcccagca cgctggacga cgcatgcgc 1200  
 tggctccgac gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260  
 55 gagctggagg tggcaccggg gtaccacggc tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320  
 gactcagagg ccgatggatc tgtggctcgg gcgctggacg cggcagaggg gccccgcgc 1380  
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440  
 tctggggcat cctctcccc cgggggcccc ggcccactgg tggctgccac catgctgctg 1500  
 60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgccttg tggacagcgg cccaggccct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> MMP2  
<310> NM004530

<400> 107

10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctctcg 60  
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcccgc ccgtcgccca tcatcaagtt ccccgccgat 120  
gtcgcgccca aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180  
cccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240  
tttggactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300  
15 cgctgcggca accagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360  
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggaccc agagacagtg 420  
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480  
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540  
ggataccccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600  
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggcctaagt 660  
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gagtactgca agttccccct cttgttcaat 720  
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780  
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtccccatga agcctgttc 840  
accatgggcg gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900  
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggccgc acggatggct accgctggg cggcaccact 960  
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcccct agaccgccat gtccactgtt 1020  
ggtgggaact cagaagggtg cccctgtgtc ttccccctca ctttcttggg caacaaatat 1080  
gagagctgca ccagcgccgg ccgcatgac ggaagatgt ggtgtgagac cacagccaac 1140  
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200  
30 gcagcccacg agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacc tggggccctg 1260  
atggcaccga tttacaccta caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320  
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc cccccccaca 1380  
ctgggcccctg tactcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440  
atccgtgggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggactgt gacgccacgt 1500  
35 gacaagccca tggggcccc gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560  
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620  
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaaccca agccactgac cagcctggga 1680  
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740  
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800  
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860  
gtggacctgc agggcggcgg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920  
gagaacaaaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980  
tga 1983

45 <210> 108  
<211> 1434  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> MMP2  
<310> XM006271

55 <300>  
<302> MMP3  
<310> XM006271

<400> 108

60 atgaagagtc ttccaatcct actgttctgt tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60  
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120  
tactaccgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180

gttaaaaaaa tccgagaaat gcagaagttc cttggattgg aggtgacggg gaagctggac 240  
 tccgacactc tggagggtgat gcgcaagccc aggtgtggag ttccctgacgt tggtcacttc 300  
 agaaccctttc ctggcatccc gaagtggagg aaaaccacc ttacatacag gatttgtgaat 360  
 tatacaccag atttgccaaa agatgctgtt gattctgctg ttgagaaagc tctgaaagtc 420  
 5 tgggaagagg tgactccact cacattctcc aggtctgtatg aaggagaggc tgatataatg 480  
 atctctttttg cagttagaga acatggagac ttttaccctt ttgatggacc tggaaatggt 540  
 ttggcccatg cctatgcccc tgggccaggg attaatggag atgcccactt tgatgatgat 600  
 gaacaatgga caaaggatac aacagggacc aattttatttc tcgttgctgc tcatgaaatt 660  
 ggccactccc tgggtctctt tcaactcagc aacactgaag ctttgatgta cccactctat 720  
 10 cactcactca cagacctgac tcggttcgcg ctgtctcaag atgatataaa tggcattcag 780  
 tccctctatg gacctcccc tgactccctt gagaccccc tggtaccac ggaacctgtc 840  
 cctccagaac ctgggacgcc agccaactgt gatcctgctt tgcctttga tgcgtgcagc 900  
 actctgaggg gagaaatcct gatctttaa gacaggcact tttggcgcaa atccctcagg 960  
 aagcttgaac ctgaattgca tttgatctct tcattttggc catctcttcc ttcaggcgtg 1020  
 15 gatgccgcat atgaagttac tagcaaggac ctcgttttca tttttaaagg aaatcaattc 1080  
 tgggccatca gaggaatga ggtacgagct ggatacccaa gaggcattca caccctaggt 1140  
 ttccctccaa ccgtgaggaa aatcgatgca gccatttctg ataaggaaaa gaacaaaaca 1200  
 tatttctttg tagaggacaa atactggaga ttgatgaga agagaaattc catggagcca 1260  
 ggctttccca agcaaatagc tgaagacttt ccagggattg actcaaagat tgatgctgtt 1320  
 20 tttgaagaat ttgggttctt ttatttcttt actggatctt cacagttgga gtttgacca 1380  
 aatgcaaaga aagtgcacaca cactttgaag agtaacagct ggcttaattg ttga 1434

<210> 109  
 25 <211> 1404  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 30 <302> MMP8  
 <310> NM002424

<400> 109  
 atgtttctcc tgaagacgct tccattttctg ctcttactcc atgtgcagat ttccaaggcc 60  
 35 tttcctgtat cttctaaaga gaaaaataca aaaactgttc aggactacct ggaaaagttc 120  
 taccatttac caagcaacca gtatcagttt acaaggaaga atggcactaa tgtgatcggt 180  
 gaaaagctta aagaaatgca gcgatttttt gggttgaatg tgacggggaa gccaaatgag 240  
 gaaactctgg acatgatgaa aaagcctcgc tgtggagtgct ctgacagtggt tgggttttatg 300  
 ttaacccccag gaaaccccaa gtgggaacgc actaacttga cctacaggat tcgaaactat 360  
 40 accccacagc tgtcagaggg tgaggtagaa agagctatca aggatgcctt tgaactctgg 420  
 agtgttgcat cacctctcat cttcaccagg atctcacagg gagaggcaga tatcaacatt 480  
 gctttttacc aaagagatca cggtgacaat tctccatttg atggacccaa tggatcctt 540  
 gctcatgcct ttcagccagg ccaaggtatt ggaggagatg ctcattttga tgccgaagaa 600  
 acatggacca acacctcgcg aaattacaac ttgtttcttg ttgctgctca tgaatttggc 660  
 45 cattctttgg ggctcgctca ctccctctgac cctgggtgct tgatgtatcc caactatgct 720  
 ttcagggaaa ccagcaacta ctcaactcct caagatgaca tcgatggcat tcaggccatc 780  
 tatggacttt caagcaacct tatccaacct actggaccaa gcacacccaa accctgtgac 840  
 cccagtttga catttgatgc tatcaccaca ctccgtggag aaatactttt ctttaagac 900  
 aggtacttct ggagaaggca tccctcagcta caaagagtcg aaatgaattt tatttctcta 960  
 50 ttctggccat cccttccaac tggatatacag gctgcttatg aagattttga cagagacctc 1020  
 attttcctat ttaaaggcaa ccaatactgg gctctgagtg gctatgatat tctgcaagg 1080  
 tatcccaagg atatatcaaa ctatggcttc ccagcagcg tccaagcaat tgacgcagct 1140  
 gttttctaca gaagtaaaac atacttcttt gtaaatgacc aattctggag atatgataa 1200  
 caaagacaat tcatggagcc aggttatccc aaaagcatat caggtgcctt tccaggaata 1260  
 55 gagagtaaaag ttgatgcagt ttccagcaa gaacatttct tccatgtctt cagtgagcca 1320  
 agatattacg catttgatct tattgctcag agagttacca gagttgcaag aggcaataaa 1380  
 tggcttaact gtagatatgg ctga 1404

60 <210> 110  
 <211> 2124  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>  
<302> MMP9  
5 <310> XM009491

<400> 110  
10 atgagcctct ggcagcccct ggtcctggtg ctccctggtg tgggctgctg ctttctgtgcc 60  
cccagacagc gccagtcac ccttgtgtc ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120  
gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatggtt aactcgggt ggcagagatg 180  
cgtggagagt cgaaatctct ggggcctgcg ctgctgcttc tccagaagca actgtccctg 240  
cccagagacc gtgagctgga tagcgccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgcggg 300  
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccctt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360  
atcacctatt ggatccaaaa ctactcggaa gacttgccgc gggcggtgat tgacgacgcc 420  
15 tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgcgcg tcaccttcac tcgctgttac 480  
agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtcgcgg agcacggaga cgggtatccc 540  
ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttcctc ctggccccgg cattcaggga 600  
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccctgggca agggcgctcg ggttccaact 660  
cggtttggaa acgcagatgg cgcgccctgc cacttcccct tcatcttga gggccgctcc 720  
20 tactctgcct gcaccaccga cggctcgtcc gacggcttgc cctggtgcag taccacggcc 780  
aactacgaca ccgacacgg gtttggcttc tgccccagcg agagactcta ccccaggac 840  
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900  
gcctgcacca cggacggtcg ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960  
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggg gatggggggc 1020  
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttcactttcc tgggtaagga gtactcgacc 1080  
tgtaccagcg agggccgcgg agatgggcg ctctggtgcg ctaccacctc gaactttgac 1140  
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gtttgttctc cgtggcgggc 1200  
catgagttcg gccacgcgt. gggcttagat cattctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260  
cctatgtacc gcttctactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatccgg 1320  
30 cacctctatg gtctctgccc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgcag 1380  
cccacggctc ccccacgggt ctgccccacc ggacccccca ctgtccacc ctcagagcgc 1440  
cccacagctg gcccacagg tccccctca gctggccccca caggctcccc cactgctggc 1500  
ccttctacgg ccactactgt gcctttgagt ccggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560  
ttcgacgcca tcgcgagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620  
35 cgattctctg agggcagggg gagccggccg caggggccct tccttatcgc cgacaagtgg 1680  
cccgcgtgc cccgcaagct ggactcggtc tttgaggagc ggctctccaa gaagcttttc 1740  
ttcttctctg ggcgccaggt gtgggtgtac acaggcgcgt cgggtgctggg cccgaggcgt 1800  
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg gccaggtga ccggggccct ccggagtggc 1860  
agggggaaga tgetgctgt cagcgggcgg cgctctgga ggttcgacgt gaaggcgag 1920  
40 atggtggatc cccggagcgc cagcgaggtg gaccggatgt tccccgggt gcctttggac 1980  
acgcacgacg cttccagta ccgagagaaa gctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040  
cgcgtgagtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100  
atcctgcagt gccctgagga ctag 2124

45 <210> 111  
<211> 2019  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> PKC alpha  
<310> NM002737

55 <400> 111  
atggctgacg ttttcccggg caacgactcc acggcgtctc aggaagtggc caaccgcttc 60  
gcccgcgaaag gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaatctatc 120  
gcgcgcttct tcaagcagcc cacttctgc agccactgca ccgacttcat ctggggggtt 180  
gggaaacaag gcttccagtg ccaagtttgc tgttttgtgg tccacaagag gtgcatgaa 240  
60 tttgttactt tttcttgtcc ggggtgcggat aagggacccg aactgatga cccaggagc 300  
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccacct tctgcgatca ctgtgggtca 360  
ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420

	aagcaatgcg	tcataaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggatttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaacccaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaac	acaaggaatg	acttcatggg	atccctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtaccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcgaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagttcc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tggtgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgca	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	cccgttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgctct	gttgatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atctgtggg	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagctctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	caggggagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgctct	aaccacacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgccgcg	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcaaa	gcgccctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgtttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtgtgc	tgctttgtgg	tgacacaagc	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgtgac	aagggtccag	cctccgatga	cccccgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgtgctg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgccgcggc	480
	cgcatctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccacaa	ccatcaaatg	ctccctcaac	660
	ctcgagtggg	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaaggctcc	ggaagaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atcttgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gattttaact	tcctaattggt	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggatcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttctcga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tgcttctctt	acagagtaag	1380



	ggcatcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
	aagattgccc attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
	ttctgtggca ctccagacta catcgccccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
	tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
5	tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
	cccaagtcta tgtccaaggga agctgtgggc atctgcaaaag ggctgatgac caaacacca 1740
	ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
	cggatatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
	gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
10	acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
	tttgtaact ctgaattttt aaaaccogaa gtcaagagct aa 2022
	<210> 113
15	<211> 2031
	<212> DNA
	<213> Homo sapiens
	<300>
20	<302> PKC delta
	<310> NM006254
	<400> 113
	atggcgccgt tcttgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
25	gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
	gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggagtc gacgttcgat 180
	gcccacatct atgaggggag cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
	gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgggt ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
	aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
30	ttcctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
	acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
	tttatcgcca ccttcttttg gcaacccacc ttctgtctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
	ggcctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
	atcgacaaga tcatcggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatattc 660
35	cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
	cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tgggtgaagca gggattaaag 780
	tgtgaagact gcggcatgaa tgtgcaccat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840
	ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccgg 900
	agatcagact cagcctcttc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960
40	ggagttgtct gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
	agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
	gggaaggtgc tgcttgagga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
	aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtgca ccatggttga gaagcgggtg 1200
	ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc accacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
45	gaccacctgt tctttgtgat ggagttcttc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
	gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
	ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
	ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatatc 1500
	ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
50	cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggtcct tctgtaccag 1620
	atgctcattg gccagtcctc cttccatggt gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680
	cgtgtggaca cgccacatta tccccgctgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
	aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
	cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaaagc ggaggttggg gccacccttc 1860
55	agggccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
	aaggcgcgcc tctcctacag cgacaagaac ctcacgact ccatggacca gtctgcattc 1980
	gctggcttct cctttgtgaa ccccaattc gagcacctcc tggaagattg a 2031
60	<210> 114
	<211> 2049
	<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>  
<302> PKC eta  
5 <310> NM006255

<400> 114  
atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60  
gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120  
10 ctggaccctt atctgacggg gagcgtggac cagggtgcgc tgggccagac cagcaccaag 180  
cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240  
cacctcgagt tggcgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300  
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgccct cggacacctt cgagggttgg 360  
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtataaa cccttaccgg gagtttctact 420  
15 gaagctactc tccagagaga ccggtcttcc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggtc 480  
atgcgaaggc gagtccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540  
cccacctact gctctcactg cagggagtgt atctggggag tgtttgggaa acaggggttat 600  
cagtgccaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660  
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720  
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780  
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840  
aatgtgcata ttcatgtgca agcgaacgtg gcccttaact gtggggtaaa tgcgggtgaa 900  
cttgccaaga ccttggcagg gatgggtctc caaccgggaa atattttctcc aacctcgaaa 960  
ctcgtttcca gatcgaccct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020  
25 attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080  
gggaaggagg gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140  
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200  
accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccgcc aatcaccctt tctcactca gttgttctgc 1260  
tgctttcaga ccccgatcgt tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg ggggtgacttg 1320  
30 atgttccaca ttcagaagtc tctcgtttt gatgaagcac gagctcgtct ctatgctgca 1380  
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440  
ctggacaatg tctgtttgga ccacgagggt cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500  
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatatc 1560  
gctccagaga tctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactggtg ggcaatgggc 1620  
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680  
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740  
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccaccca tgcgcttggg cagcctgact 1800  
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860  
ctgaaccatc gccaaataga accgccttcc agaccagaa tcaaatcccg agaagatgtc 1920  
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980  
catcttccaa tgattaacca ggtgatggtt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040  
caaccatag 2049

45 <210> 115  
<211> 948  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> PKC epsilon  
<310> XM002370

<400> 115  
55 atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60  
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat ttgggctctg 120  
gcacggaaac acccgtacct taccacactc tactgtctgt tccagaccaa ggaccgcctc 180  
tttttcgtca tgggaatatgt aaatggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccga 240  
aaattcgacg agcctcgttc acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300  
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360  
gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaatgggtgtg 420  
acgaccacca cgttctgttg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480

gagtatggcc cctccgtgga ctgggtgggcc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540  
ggacagcctc cctttgaggc cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600  
gacgtgctgt acccagctctg gctcagcaag gaggtgtca gcaccttgaa agctttcatg 660  
acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaatggcga ggacgccatc 720  
5 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780  
ccacccttca aaccacgcat taaaacaaaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840  
acccgggaag agccggtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900  
gaggaattca aaggtttctc ctacttttgt gaagacctga tgccctga 948

10  
<210> 116  
<211> 1764  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15  
<300>  
<302> PKC iota  
<310> NM002740

20  
<400> 116  
atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60  
gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120  
ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180  
tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240  
25 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300  
ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagaggtgca 360  
cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420  
aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480  
aagtgcacat actgcaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540  
30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaaacca gtgatgccca tggatcagtc atccatgcat 600  
tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660  
ggttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720  
ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagtatatg caaagtactg 780  
ttggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagtgttgaa aaaagagctt 840  
35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900  
tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgcttcc agacagaaag cagattgttc 960  
tttggttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020  
cttctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080  
catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140  
40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaaggaag gattacggcc aggagatata 1200  
accagcactt tctgtggtag tcctaattac attgctctcg aaatttttaag aggagaagat 1260  
tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320  
aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaaacac agaggattat 1380  
ctcttccaag ttattttgga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaaagct 1440  
45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500  
caaacaggat ttgtgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560  
atggagcaaa aacaggtggt acctcccttt aaaccaata tttctgggga atttggtttg 1620  
gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactccaga tgacgatgac 1680  
attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740  
50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

<210> 117  
<211> 2451  
55 <212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<302> PKC mu  
60 <310> XM007234

<400> 117

```

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
gtgaaagcgg ccagtgatat ccagggaaggc gatcttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120
gccacctttg aagactttca gattcgtccc cacgctctct ttgttcattc atacagagct 180
ccagctttct gtgactactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtcttaaa 240
5 tgtgaagggg gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
agcgggtgtg ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctggggtcag caccatccgc 360
acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
tcagagtcgt ttattggctg agagaagagg tcaaatctc aatcatacat tggacgacca 480
attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540
10 tcctacaccc ggcccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
cagggtctgc agtgcaaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
ccaaacaact gccttgccga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
atggatgata tggagaagc aatggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840
15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcaa cagaaccatc 900
agtccatcaa caagcaacaa tatccactc atgaggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080
gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
20 gtaaaaaactt cagctttaat tcctaattggg gccaatcctc attgtttcga aatcactacg 1200
gcaaattgtg tgtattatgt gggagaaaaa gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260
aacagtgttc tcaccagtgg cgttggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
cagcatgccc ttatgcccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaatggc agattcaaga aaatgtggac 1440
25 atcagcacag tatatcagat ttttcctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500
gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560
ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
cttcatcacc ctgggtgtgt aaatttgag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680
gttggttatg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740
30 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcgccac 1800
cttcatttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
gctgatcctt ttcctcaggt gaaactttgt gattttggtt ttgcccggat cattggagag 1920
aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tggctctgtg gggctcatcat ctatgtaagc 2040
35 ctaagcggca cattcccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100
gctttcatgt atccacaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttatc 2160
aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220
ccttggttac aggactatca gacctggtta gatgtgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
gagcgctaca tccccatga aagtgatgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
40 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggg gagcgtgtca gcacccatg a 2451

<210> 118
45 <211> 2673
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
50 <302> PKC nu
<310> NM005813

<400> 118
55 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtccctaaga cgggactctc tgcccagctc 120
tctaattgaa gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggtcagt gcatacagt 180
tctattctac tgcaaattgg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagt tccagagtgt 300
ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcaaaaaac 360
60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
tcttacaaag ctccactctt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

```

caaggactga aatgtgaagg ctgtggatta aattaccata aacgatgtgc cttcaagatt 600  
 ccaaataact gtagtggagt aagaaagaga cgtctgtcaa atgtatcttt accaggaccc 660  
 ggcctctcag ttccaagacc cctacagcct gaatatgtag cccttcccag tgaagagtca 720  
 catgtccacc aggaaccaag taagagaatt ccttcttgga gtggtcgccc aatctggatg 780  
 5 gaaaagatgg taatgtgcag agtgaaagt ccacacacat ttgctgttca ctcttacacc 840  
 cgtcccacga tatgtcagta ctgcaagcgg ttactgaaag gcctctttcg ccaaggaatg 900  
 cagtgtaaag attgcaaatt caactgccat aaacgctgtg catcaaaagt accaagagac 960  
 tgccttggag aggttacttt caatggagaa ccttccagtc tgggaacaga tacagatata 1020  
 ccaatggata ttgacaataa tgacataaat agtgatagta gtcggggttt ggatgacaca 1080  
 10 gaagagccat cacccccaga agataagatg ttcttcttgg atccatctga tctcgatgtg 1140  
 gaaagagatg aagaagcogt taaaacaatc agtccatcaa caagcaataa tattccgcta 1200  
 atgagggttg tacaatccat caagcacaca aagaggaaga gcagcacaat ggtgaaggaa 1260  
 ggggtggatgg tccattacac cagcagggat aacctgagaa agaggcatta ttggagactt 1320  
 gcagacaaat gtctaacatt atttcagaat gaatctggat caaagtatta taaggaaatt 1380  
 15 ccactttcag aaattctcgg catatcttca ccacgagatt tcacaaacat ttcacaaggc 1440  
 agcaatccac actgttttga aatcattact gatactatgg tatacttcgt tgggtgagaac 1500  
 aatggggaca gctctcataa tctgttctt gctgccactg gagttggact tgatgtagca 1560  
 cagagctggg aaaaagcaat tgcgcaagcc ctcatgcctg ttactcctca agcaagtgtt 1620  
 tgcacttctc cagggcaagg gaaagatcac aaagatttgt ctacaagtat ctctgtatct 1680  
 20 aattgtcaga ttcaggagaa tgtggatata agtactgttt accagatctt tgcagatgag 1740  
 gtgcttgggt caggccagtt tggcatcgtt tatggaggaa aacatagaaa gactgggagg 1800  
 gatgtggcta ttaaagtaat tgataagatg agattcccca caaaacaaga aagtcaactc 1860  
 cgtaatgaag tggctatttt acagaatttg caccatcctg ggattgtaaa cctggaatgt 1920  
 atgtttgaaa ccccagaacg agtctttgta gtaatggaaa agctgcatgg agatatgttg 1980  
 25 gaaatgattc tatccagtga gaaaagtcgg ctcccagaac gaattactaa attcatgggtc 2040  
 acacagatac ttgttgcttt gaggaatctg cattttaaga atattgtgca ctgtgattta 2100  
 aagccagaaa atgtgctgct tgcacagca gagccatttc ctgagtgtaa gctgtgtgac 2160  
 tttggatttg cagcatcat tgggtgaaaag tcatcagga gatctgtggt aggaactcca 2220  
 gcatacttag cccctgaagt tctccggagc aaaggttaca accgttcctt agatatgttg 2280  
 30 tcagtgggag ttatcatcta tgtgagcctc agtggcacat ttctttttaa tgaggatgaa 2340  
 gatataaatg acaaatcca aaatgctgca tttatgtacc caccaaatcc atggagagaa 2400  
 atttctgggt aagcaattga tctgataaac aatctgcttc aagtgaagat gagaaaacgt 2460  
 tacagtgttg acaaatctct tagtcatccc tggctacagg actatcagac ttggcttgac 2520  
 cttagagaat ttgaaactcg cattggagaa cgttacatta cacatgaaag tgatgatgct 2580  
 35 cgctgggaaa tacatgcata cacacataac cttgtatacc caaagcactt cattatggct 2640  
 cctaattccag atgatatgga agaagatcct taa 2673

40 <210> 119  
 <211> 2121  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45 <300>  
 <302> PKC tau  
 <310> NM006257

50 <400> 119  
 atgtcgccat ttcttcggat tggcttgtcc aactttgact gcgggtcctg ccagtcttgt 60  
 cagggcgagg ctgttaaccc ttactgtgct gtgctcgta aagagtatgt cgaatcagag 120  
 aacgggcaga tgtatatcca gaaaaagcct accatgtacc caccctggga cagcactttt 180  
 gatgcccata tcaacaaggg aagagtcatt cagatcattg tgaaaggcaa aaacgtggac 240  
 ctcatctctg aaaccaccgt ggagctctac tgcgtggctg agaggtgcag gaagaacaac 300  
 55 ggaagacag aaatatgggt agagctgaaa cctcaaggcc gaatgctaag gaatgcaaga 360  
 tactttctgg aaatgagtga cacaaaggac atgaatgaat ttgagacgga aggtctcttt 420  
 gctttgcatc agcgccgggg tggcatcaag caggcaaagg tccaccacgt caagtgccac 480  
 gagttcactg ccaccttctt ccacagccc acattttgct ctgtctgcca cgagtttgtc 540  
 tggggcctga acaaacaggg ctaccagtgc cgacaatgca atgcagcaat tcacaagaag 600  
 60 tgtattgata aagttatagc aaagtgcaca ggatcagcta tcaatagccg agaaaccatg 660  
 ttccacaagg agagattcaa aattgacatg ccacacagat ttaaagtcta caattacaag 720  
 agcccgacct tctgtgaaca ctgtgggacc ctgctgtggg gactggcacg gcaaggactc 780  
 aagtgtgatg catgtggcat gaatgtgcat catagatgcc agacaaagggt ggccaacctt 840

	tggtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	caactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggtga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggttg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgccaca	aaatgttggg	gaaagggaagt	tttgggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctgc	aataaaggcc	ttaaagaaaag	atgtggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttctttcct	tggcctggga	gcatccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagtctga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactggtggt	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcatgg	acaatccctt	ttaccacagg	1800
	tggctggaga	agggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgaccacccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgacgaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	cagaatatg	ttcaggaact	tttccttcat	gaaccccggg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcacccagc	gtggacgccc	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtagggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacggtg	tcctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgcttggccc	gtcagtgcag	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tccgggagaa	gacaaatcta	tctaccgccc	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ccttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaaactgt	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccggagg	660
	catgacagca	ttaaaagacga	ctcggaggac	cctaaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcggggcg	780
	gggagctacg	ccaagggtct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaaat	ttacgccatg	840
	aaagtgggtg	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttcctgg	tcggattaca	ctcctgcttc	960
	cagacgacaa	gtcggttggt	cctggtcatt	gagtagctga	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttctt	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggacacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	gtggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccgacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
60	ctcggtgccc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgctt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccgt	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740  
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

- 5 <210> 121  
<211> 576  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens
- 10 <300>  
<302> VEGF  
<310> NM003376
- <400> 121  
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgtctta cctccaccat 60  
gccaagtggg cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120  
gtgaagtcca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180  
atcttccagg agtacctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240  
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300  
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360  
agcttcttac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420  
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480  
tgtaaagtgt cctgcaaaaa cacagactcg cggtgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540  
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576
- 25 <210> 122  
<211> 624  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens
- <300>  
<302> VEGF B  
<310> NM003377
- 35 <400> 122  
atgagccctc tgctccgccg cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60  
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120  
gtgtatactc gcgctacctg ccagcccccg gaggtgggtg tgcccctgac tgtggagctc 180  
40 atgggcaccg tggccaaaca gctgggtgccc agctgctgta ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240  
tgctgcccct acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt cgggatgcag 300  
atccctcatga tccggtacct gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360  
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcctgta agccagacag ggctgcccact 420  
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcaccc 480  
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gcccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540  
agcaccacca gcgccctgac ccccggaact gccgcgcgcg ctgccgacgc cgagcttccc 600  
tccgttgcca agggcggggc ttag 624
- 50 <210> 123  
<211> 1260  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens
- 55 <300>  
<302> VEGF C  
<310> NM005429
- <400> 123  
60 atgcaattgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgtgc gctgtctccg 60  
ggtccctcgc aggcgcccgc cgccgcgcgc gccttcagat ccggactcga cctctcggac 120  
gcggagcccc acgcgggcga ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

	cgggtctgtgt	ccagtgtaga	tgaactcatg	actgtactct	acccagaata	ttggaaaatg	240
	tacaagtgtc	agctaaggaa	aggaggctgg	caacataaca	gagaacaggc	caacctcaac	300
	tcaaggacag	aagagactat	aaaatttgct	gcagcacatt	ataatacaga	gatcttgaaa	360
	agtattgata	atgagtgagg	aaagactcaa	tgcattgccac	gggagggtgtg	tatagatgtg	420
5	gggaaggagt	ttggagtgcg	gacaaacacc	ttcttttaaac	ctccatgtgt	gtccgtctac	480
	agatgtgggg	gttgctgcaa	tagtgagggg	ctgcagtgca	tgaacaccag	cacgagctac	540
	ctcagcaaga	cgttatttga	aattacagtg	cctctctctc	aaggccccaa	accagtaaca	600
	atcagttttg	ccaatcacac	ttcctgccga	tgcattgtcta	aactggatgt	ttacagacaa	660
	gttcattcca	ttatttagacg	ttccctgccca	gcaacactac	cacagtgtca	ggcagcgaa	720
10	aagacctgcc	ccaccaatta	catgtggaat	aatcacatct	gcagatgcct	ggctcaggaa	780
	gatttttatgt	tttcctcgga	tgctggagat	gactcaacag	atggattcca	tgacatctgt	840
	ggaccaaaca	aggagctgga	tgaagagacc	tgctcagtgtg	tctgcagagc	ggggcttcgg	900
	cctgccagct	gtggacccca	caaagaacta	gacagaaact	catgccagt	tgtctgtaaa	960
	aacaaactct	tccccagcca	atgtggggcc	aaccgagaat	ttgatgaaaa	cacatgccag	1020
15	tgtgtatgta	aaagaacctg	ccccagaaat	caacccttaa	atcctggaaa	atgtgcctgt	1080
	gaatgtacag	aaagtcacaca	gaaatgcttg	ttaaaaggaa	agaagttcca	ccaccaaaca	1140
	tgcagctgtt	acagacggcc	atgtacgaac	cgccagaagg	cttgtgagcc	aggattttca	1200
	tatagtgaag	aagtgtgtcg	ttgtgtccct	tcataattgga	aaagaccaca	aatgagctaa	1260
20	<210> 124						
	<211> 1074						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> VEGF D						
	<310> AJ000185						
30	<400> 124						
	atattcaaaa	tgtacagaga	gtgggtagtg	gtgaatgttt	tcatgatgtt	gtacgtccag	60
	ctgggtgcagg	gtccagtaaa	tgaacatgga	ccagtgaagc	gatcatctca	gtccacattg	120
	gaacgatctg	aacagcagat	cagggctgct	tctagtttgg	aggaactact	tcgaattact	180
	cactctgagg	actggaagct	gtggagatgc	aggctgaggc	tcaaaagttt	taccagtatg	240
35	gactctcgct	cagcatccca	tcgggtccact	aggtttgccg	caactttcta	tgacattgaa	300
	acactaaaag	ttatagatga	agaatggcaa	agaactcagt	gcagccctag	agaaacgtgc	360
	gtggagggtg	ccagtgtgct	ggggaagagt	accaacacat	tcttcaagcc	cccttgtgtg	420
	aacgtgttcc	gatgtggtgg	ctgttgcaat	gaagagagcc	ttatctgtat	gaacaccagc	480
	acctcgta	tttccaaaaca	gctctttgag	atatcagtgc	ctttgacatc	agtacctgaa	540
40	ttagtgctgt	ttaaagtgtg	caatcataca	gggtgtaagt	gcttgccaac	agccccccgc	600
	catccatact	caattatcag	aagatccatc	cagatccctg	aagaagatcg	ctgttcccat	660
	tccaagaaac	tctgtcctat	tgacatgcta	tgggatagca	acaaatgtaa	atgtgttttg	720
	caggaggaaa	atccacttgc	tggaaacagaa	gaccactctc	atctccagga	accagctctc	780
	tgtggggccac	acatgatgtt	tgacgaagat	cgttgcgagt	gtgtctgtaa	aacaccatgt	840
45	cccaaagatc	taatccagca	ccccaaaaac	tgcagttgct	ttgagtgtca	agaaagtctg	900
	gagacctgtc	gccagaagca	caagctatct	caccagaca	cctgcagctg	tgaggacaga	960
	tgcccccttc	ataccagacc	atgtgtcaagt	ggcaaaaacag	catgtgtcaaa	gcattgccgc	1020
	tttccaaaagg	agaaaagggc	tgccccagggg	ccccacagcc	gaaagaatcc	ttga	1074
50	<210> 125						
	<211> 1314						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55	<300>						
	<302> E2F						
	<310> M96577						
60	<400> 125						
	atggcccttg	ccggggccccc	tgccggcgcc	ccatgcgcgc	cgccgctgga	ggccctgtc	60
	ggggccggcg	cgctgcccgt	gctcgactcc	tcgcagatcg	tcattcatctc	cgccgcccag	120



```

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccgcgg cccctgcgac 180
cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacaccagc tgcgccgcgg 240
cccgccgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggccgaga gcagtgggac agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtacgc ctatgagacc tctactgaatc tgaccaccaaa gcgcttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacggtgtc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
aagggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
gccaaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgccctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagacct tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc ccttcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aacttttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttctc gtgccctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg cactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcacc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctacgcctgg agcaagaacc gctgtgtgctc 1080
cggatgggca gcctgcgggc tcccgtggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcgggc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcacc 1200
agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

<400> 126
ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgc 60
tcccgggtac aagtccccgg tggtgaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
35 tttctgccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
<302> EBER-2
45 <310> J02078

<400> 127
ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccaggtca agtccccggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca ttgcaagtc 120
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggg attcggcttg tccgctattt tt 172

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

<400> 128

```

```

    atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggctc gatactcttg 60
    accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctagggtca tatggtggtt acaatatatt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180
    cgcgatgccg tcacctcct cactgcgcg atccacccag agctaattct taccatcacc 240
5   aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggctggtat aaccaaagtg 300
    ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaagggttgc 360
    ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10  accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgccgtct ccgccgcag ggggagggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

    <210> 129
15  <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
20  <302> NS4A
    <310> AJ238799

    <400> 129
25  gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attcccgcac 120
    gggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaaagagtg c 161

    <210> 130
30  <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
35  <302> NS4B
    <310> AJ238799

    <400> 130
40  gcctcacacc tcccttacat cgaacagggg atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtggaa 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgtc accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
    ctgggggggat gggtaggcgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
    ttggcaggtt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaagggt catgagcggc 480
    gagatgcct ccaccgagga cctgggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
    ctatgcgtcg ggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgctgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
    accatcactc agctgctgaa gagccttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc 783

    <210> 131
55  <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
60  <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131  
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgatttcaag 60  
 acctggctcc agtccaagct cctgccgcga ttgccgggag tcccccttctt ctcattgtcaa 120  
 cgtgggtaca agggagctctg gcggggcgac ggcattcatgc aaaccacctg cccatgtgga 180  
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240  
 agtaacacgt ggcatggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgccc 300  
 tccccggcgc caaattattc tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360  
 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420  
 10 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480  
 tacgtctccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggagggtca cattcctggt cgggctcaat 540  
 caataacctg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaac cggacgtagc agtgctcact 600  
 tccatgtctca ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660  
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720  
 15 gcaacatgca ctaccctgca tgactccccg gacgctgacc tcatcgaggc caacctcctg 780  
 tggcggcgagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840  
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga ggggaagtac cgttccggcg 900  
 gagatcctgc ggagggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgccgggag 960  
 tacaaccctc cactgttaga gtcttggaag gacccggact acgtccctcc agtggtacac 1020  
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggccccct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080  
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140  
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200  
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacggt gagtcgtact cctccatgcc cccccttgag 1260  
 ggggagccgg gggatcccga tctcagcgac ggggtcttggg ctaccgtaag cgaggaggct 1320  
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132  
 <211> 1772  
 30 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS5B  
 35 <310> AJ238799

<400> 132  
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60  
 ctgcccatca atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgctaca 120  
 acatctcgcga gcgcaagcct gcggcagaag aaggtcacct ttgacagact gcaggtcctg 180  
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240  
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300  
 tttggctatg gggcaaagga cgtccggaac ctatccagca aggccgttaa ccacatccgc 360  
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacacca ttgacaccac catcatggca 420  
 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttatc 480  
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggtctcc 540  
 accctccctc aggcgtgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600  
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatacgac 660  
 acccgctggt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720  
 50 caatgtttgt acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgctcac agagcggctt 780  
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggctatcg ccggtgccgc 840  
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900  
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960  
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccttcacg 1020  
 55 gaggctatga ctagatactc tgcccccttc ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080  
 gagttgataa catcatgctc tccaatgtg tcagtgcgc acgatgcac tggcaaaagg 1140  
 gtgtactatc tcaccctga cccaccacc ccccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200  
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgttg 1260  
 60 gcaaggatga tcctgatgac tcattcttcc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320  
 aaagccctag attgtcagat ctacgggggc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380  
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc ccatattcac tccatagtta ctctccagg 1440  
 gagatcaata ggggtggctt atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagctctg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560  
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620  
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcgttgctg gttacagcgg gggagacata 1680  
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg c ggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740  
 5 gtaggggtag gcactctatc actccccaac cg 1772

<210> 133  
 <211> 1892  
 10 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS3  
 15 <310> AJ238799

<400> 133  
 cgccctattac ggccctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60  
 tcacaggccg ggacaggaac cagggtcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120  
 20 aatcttttctt ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagc tgtctatcat ggtgccggct 180  
 caaagaccct tgccggccca aaggggccaa tcacccaaat gtacaaccaat gtggaccagg 240  
 acctcgtcgg ctggcaagcg ccccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300  
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccgggtgcgc cggcggggcg 360  
 acagcagggg gagcctactc tccccaggg c cgtctccta cttgaagggg tcttcggggc 420  
 25 gtccactgct ctgccccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcaccc 480  
 gaggggttgc gaaggcggtg gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcgg 540  
 ccccggtctt caccggacaac tcgtccctc cggccgtacc gcagacattc cagggtggcc 600  
 atctacacgc ccctactggt agcggcaaga gactaagggt gccggctgcg tatgcagccc 660  
 aaggggtataa ggtgcttggt ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720  
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780  
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgccgacggg ggttgctctg 840  
 gggggcgcta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900  
 tgggcatcgg cacagtcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960  
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020  
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080  
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140  
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200  
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260  
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccga gacagtcgac ttcagcctgg 1320  
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcgggtgtc cgtcgcagc 1380  
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440  
 ggccctcggg catgttcgat tcctcgggtt tgtgcgagt ctatgacgcg ggctgtgctt 1500  
 'ggtagagct caccgccg c gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560  
 ggttgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggccctaccc 1620  
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680  
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctgaggctcc acctccatcg tgggacaaa 1740  
 tgtggaagtg tctcatacgg ctaaaagcta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800  
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacaccc cataacaaa tacatcatgg 1860  
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134  
 <211> 822  
 <212> DNA  
 55 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> stmn cell factor  
 <310> M59964

60 <400> 134  
 atgaagaaga cacaaacttg gattctcact tgcattttatc ttcagctgct cctattttaat 60

```

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
actaaattgg tggcaaattct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
atggatgttt tgccaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
ttgactgata ttctggacaa gttttcaaata atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
aaaccattta tgttaccctc tgttgacagc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15
<210> 135
<211> 483
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20
<300>
<302> TGFalpha
<310> AF123238

25
<400> 135
atgggtcccct cggctggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtatttgtgtt ggctgcgtgc 60
caggccttgg agaacagcac gtccccgtg agtgcagacc cgcccgtagc tgcagcagt 120
gtgtccattt ttaatgactg cccagattcc cactactcagt tctgcttcca tggaaacctg 180
aggttttttg tgaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
30 cgctgtgagc atgcggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
accgccttgg tgggtgtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
atacactgct gccagggtccg aaaacactgt gagtgtgtgc gggccctcat ctgccggcac 420
gagaagccca gcgccctcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtgggtc 480
tga 483

35
<210> 136
<211> 1071
<212> DNA
40 <213> Homo sapiens

<300>
<302> GD3 synthase
<310> NM003034

45
<400> 136
atgagcccct gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
tggaaagttcc cgcggaccgc gctgcccatt ggagccagtg ccctctgtgt cgtgggtcctc 120
tgttggtctc acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacg agaaagagat cgtgcagggg 180
50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
caaatgggaag actgctgcga ccctgcccac ctctttgcta tgactaaaaat gaattcccct 300
atggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgctgcgtg 420
gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat aactaagga tgttggatcc 540
aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga gggtttatta tacactgtca 720
gatgttggtg ccaatcaaac agtgcgtgtt gccaacccca actttctgct tagcattgga 780
60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctgggtg 840
agcgcagctc tgggtctctg tgaagagggt gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

```

	ttccatgcc	tgcccgagga	atctctccaa	ctctgggtatc	ttcataaaat	cggtgcactg	1020
	agaatgcagc	tggaacccatg	tgaagatacc	tcaactccage	ccacttccta	g	1071
5	<210> 137						
	<211> 744						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
10	<300>						
	<302> FGF14						
	<310> NM004115						
	<400> 137						
15	atggccgcgg	ccatcgctag	cggtctgatac	cgccagaagc	ggcagggcgcg	ggagcagcac	60
	tgggaccggc	cgtctgccag	caggagggcg	agcagcccca	gcaagaaccg	cggtctctgc	120
	aacggcaacc	tggtggatat	cttctccaaa	gtgcgcattc	tcggcctcaa	gaagcgcagg	180
	ttgcggcgcc	aagatcccca	gctcaagggt	atagtgaaca	ggttatattg	caggcaaggc	240
	tactacttgc	aaatgcaccc	cgatggagct	ctcgatggaa	ccaaggatga	cagcactaat	300
20	tctacactct	tcaacctcat	accagtggga	ctacgtgttg	ttgccatcca	gggagtgaag	360
	acagggttgt	atatagccat	gaatggagaa	ggttacctct	acccatcaga	actttttacc	420
	cctgaatgca	agtttaaaaga	atctgttttt	gaaaattatt	atgtaattcta	ctcatccatg	480
	ttgtacagac	aacaggaatc	tggtagagcc	tggttttttg	gattaaataa	ggaagggcaa	540
	gctatgaaag	ggaacagagt	aaagaaaacc	aaaccagcag	ctcattttct	acccaagcca	600
25	ttggaagtgt	ccatgtaccg	agaacctatc	ttgcatgatg	ttggggaaac	ggtcccgaag	660
	cctgggggtga	cgccaagtaa	aagcacaagt	gcgtctgcaa	taatgaatgg	aggcacaacca	720
	gtcaacaaga	gtaagacaac	atag				744
30	<210> 138						
	<211> 1503						
	<212> DNA						
	<213> Human immunodeficiency virus						
35	<300>						
	<302> gag (HIV)						
	<310> NC001802						
	<400> 138						
40	atgggtgcga	gagcgtcagt	attaagcggg	ggagaattag	atcgatggga	aaaaattcgg	60
	ttaaaggccag	ggggaaagaa	aaaatatata	ttaaaacata	tagtatgggc	aagcagggag	120
	ctagaacgat	tcgcagttaa	tcctggcctg	ttagaacat	cagaaggctg	tagacaaata	180
	ctgggacagc	tacaaccatc	ccttcagaca	ggatcagaag	aacttagatc	attatataat	240
	acagtagcaa	ccctctattg	tgtgcataca	aggatagaga	taaaagacac	caaggaagct	300
45	ttagacaaga	tagaggaaga	gcaaaaacaa	agtaagaaaa	aagcacagca	agcagcagct	360
	gacacaggac	acagcaatca	ggtcagccaa	aattacccta	tagtgcagaa	catccagggg	420
	caaatgggtac	atcaggccat	atcacctaga	actttaaatg	catgggtaaa	agtagtagaa	480
	gagaaggctt	tcagcccaga	agtgtatccc	atgttttcag	cattatcaga	aggagccacc	540
	ccacaagatt	taaacaccat	gctaaacaca	gtggggggac	atcaagcagc	catgcaaatg	600
50	ttaaaagaga	ccatcaatga	ggaagctgca	gaatgggata	gagtgcattc	agtgcatgca	660
	gggcctattg	caccaggcca	gatgagagaa	ccaaggggaa	gtgacatagc	aggaactact	720
	agtagccttc	aggaacaaat	aggatggatg	acaaataatc	cacctatccc	agtaggagaa	780
	atttataaaa	gatggataat	cctgggatta	aataaaatag	taagaatgta	tagccctacc	840
	agcattcttg	acataagaca	aggaccaaag	gaacctttta	gagactatgt	agaccgggtc	900
55	tataaaactc	taagagccga	gcaagcttca	caggaggtaa	aaaattggat	gacagaacc	960
	ttgttggtcc	aaaatgcgaa	ccagatttgt	aagactattt	taaaagcatt	gggaccagcg	1020
	gctacactag	aagaaatgat	gacagcatgt	caggagtag	gaggaccggg	ccataaggca	1080
	agagttttgg	ctgaagcaat	gagccaagta	acaaattcag	ctaccataat	gatgcagaga	1140
	ggcaattttt	ggaaccaaag	aaagattgtt	aagtgtttca	attgtggcaa	agaagggcag	1200
60	acagccagaa	attgcagggc	ccctaggaaa	aagggtgtgt	ggaaatgtgg	aaagggaagg	1260
	caccaaatga	aagattgtac	tgagagacag	gctaattttt	tagggaagat	ctggccttcc	1320
	tacaagggaa	ggccagggaa	ttttcttcag	agcagaccag	agccaacagc	cccaccagaa	1380

```

gagagcttca ggtctggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500
taa                                              1503

5
<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

10
<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

15
<400> 139
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gggggctgcc tagtatagag 60
aaaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctccc tagactcttc actgcctgag 360
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
aggagcccc ccattggaact gcagccccct gtctcccctc agcagtctga gtgcaacccc 480
gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgtag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
25 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
ttcattgaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcggccaaa 660
atgctgcttc gagtgacacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
ccagggttga cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
30 agttgtctcc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gacctgagt 960
ggactctgcc agtgcctggg ggaactgtcc accagccgg cactgtgtg tcatggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtgggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080
atcatggcag gcagcaagtg a                                              1101

35
<210> 140
<211> 219
<212> DNA
40 <213> Human immunodeficiency virus

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

45
<400> 140
atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaagtttg tttcataaca 120
aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa                                              219

<210> 141
<211> 22
55 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
60 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

```

<400> 141  
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142  
ucuaacuuc uuuucgagau ggggu 24

20 <210> 143  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz  
ist

30 <400> 143  
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR  
1-Gens ist

45 <400> 144  
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145  
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146  
<211> 21



<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
5 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
ist

<400> 146  
10 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

<210> 147  
<211> 21  
15 <212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 147  
25 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

<210> 148  
<211> 22  
30 <212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist

<400> 148  
40 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

<210> 149  
<211> 22  
45 <212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 149  
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

<210> 150  
55 <211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
5	ccacaugaag cagcacgacu u	21
	<210> 151	
	<211> 21	
	<212> RNA	
10	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
15	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
25	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
30	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
45	<400> 153	
	acaggaugag gaucguuucg ca	22
50	<210> 154	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
55	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
60	<400> 154	
	ugcgaaacga uccucauccu gu	22

5 <210> 155  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist

<400> 155  
gaugaggau c guuucgcaug a 21

15 <210> 156  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

25 <400> 156  
augcgaaacg auccucaucc u 21

30 <210> 157  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist

40 <400> 157  
acaggaugag gaucguuucg caug 24

45 <210> 158  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

55 <400> 158  
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

60 <210> 159  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159  
 gaagucgugc ugcuucaugu gguc 24

10 <210> 160  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur  
 Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160  
 cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161  
 gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162  
 aagucgugcu gcuucaugug g 21

55 <210> 163  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163  
 aagucgugcu gcuucaugug guc 23

```

5      <210> 164
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
10      (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

      <400> 164
      ccacaugaag cagcacgacu 20

15      <210> 165
      <211> 22
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
20      antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

      <400> 165
      agucgugcug cuucaugugg uc 22

30      <210> 166
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

35      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
      antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

40      <400> 166
      agucgugcug cuucaugugg 20

      ,

45      <210> 167
      <211> 24
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

50      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
      (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

55      <400> 167
      ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

      ,

60      <210> 168
      <211> 21
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

```

<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168  
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169  
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170  
aaguuaaaaü ucccguccgu au 22

40 <210> 171  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171  
ugauagcgac gggaaauuuu ac 22

55 <210> 172  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

<400> 172  
agugugaucc aagcuguccc aa

22

- 5   <210> 173  
     <211> 24  
     <212> RNA  
     <213> Künstliche Sequenz
- 10   <220>  
     <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
          antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die  
          komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist
- 15   <400> 173  
     uugggacagc uuggaucaca cuuu

24

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/055693 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation: C12N 15/11,  
A61K 31/713, C12N 15/88, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse  
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KREUTZER, Roland**

[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).  
**LIMMER, Stephan** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,  
95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Univer-  
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER,**  
**Philipp** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth  
(DE).

(74) Anwalt: **GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a,  
91052 Erlangen (DE).

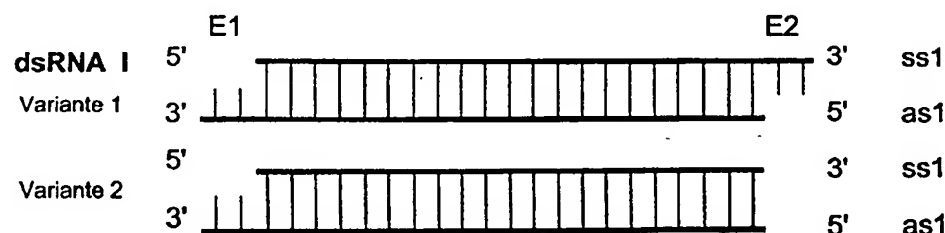
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINES ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

WO 02/055693 A3





OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts:**

17. Juli 2003

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2003

Date of mailing of the international search report

27/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Armandola, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 the whole document	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6, November 2000 (2000-11), pages 1077-187, XP002226361 the whole document	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-240

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 the whole document -----	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20) -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00152

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0044895	A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
			AT 222953 T	15-09-2002
			AU 3271300 A	18-08-2000
			WO 0044895 A1	03-08-2000
			DE 10080167 D2	28-02-2002
			DE 50000414 D1	02-10-2002
			EP 1144623 A1	17-10-2001
			EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
			WO 9805770 A2	12-02-1998
			EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
			AU 1938099 A	12-07-1999
			CA 2311999 A1	01-07-1999
			EP 1042462 A1	11-10-2000
			JP 2002516062 T	04-06-2002
			WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
			EP 1147204 A1	24-10-2001
			WO 0044914 A1	03-08-2000
			US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
			AU 4770093 A	31-01-1994
			CA 2139319 A1	20-01-1994
			CZ 9403332 A3	12-07-1995
			DE 69321122 D1	22-10-1998
			EP 0649467 A1	26-04-1995
			FI 946201 A	30-12-1994
			HU 69981 A2	28-09-1995
			JP 8501928 T	05-03-1996
			NO 945020 A	28-02-1995
			NZ 255028 A	24-03-1997
			PL 307025 A1	02-05-1995
			WO 9401550 A1	20-01-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Armandola, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument ---	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1 ---	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument ---	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument ---	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument --- -/--	1-240

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)	



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0044895 A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
		AT 222953 T	15-09-2002
		AU 3271300 A	18-08-2000
		WO 0044895 A1	03-08-2000
		DE 10080167 D2	28-02-2002
		DE 50000414 D1	02-10-2002
		EP 1144623 A1	17-10-2001
		EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770 A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
		WO 9805770 A2	12-02-1998
		EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619 A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
		AU 1938099 A	12-07-1999
		CA 2311999 A1	01-07-1999
		EP 1042462 A1	11-10-2000
		JP 2002516062 T	04-06-2002
		WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914 A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
		EP 1147204 A1	24-10-2001
		WO 0044914 A1	03-08-2000
		US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550 A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
		AU 4770093 A	31-01-1994
		CA 2139319 A1	20-01-1994
		CZ 9403332 A3	12-07-1995
		DE 69321122 D1	22-10-1998
		EP 0649467 A1	26-04-1995
		FI 946201 A	30-12-1994
		HU 69981 A2	28-09-1995
		JP 8501928 T	05-03-1996
		NO 945020 A	28-02-1995
		NZ 255028 A	24-03-1997
		PL 307025 A1	02-05-1995
		WO 9401550 A1	20-01-1994